

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT auf Diagnostik und
Therapiemanagement des Prostatakarzinoms

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maximilian Gericke

aus Berlin

Datum der Promotion: 06.09.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	4
1 Abstrakt.....	6
1.1 Englisch	6
1.2 Deutsch	7
2 Einleitung.....	8
2.1 Das Prostatakarzinom	8
2.1.1 Epidemiologie.....	8
2.1.2 Risikofaktoren	8
2.1.3 Früherkennung.....	9
2.1.4 Morphologische Diagnostik.....	10
2.1.5 Funktionelle Diagnostik.....	12
2.1.6 Prostatastanzbiopsie.....	13
2.1.7 Grading und Staging.....	14
2.1.8 Therapieoptionen des PCa	15
2.2 ⁶⁸ Ga-HBED-CC PSMA PET/CT	18
2.2.1 Das Prostataspezifische Membranantigen.....	18
2.2.2 Bildgebung mittels ⁶⁸ Ga-HBED-CC PSMA PET/CT	18
2.3 Zielsetzung der Arbeit	20
3 Methoden	21
3.1 Studiendesign.....	21
3.2 PET/CT Protokoll	21
3.3 Tracer.....	22
3.4 Bildauswertung.....	23
3.5 Referenzstandard	25
3.6 Statistische Auswertung	25
4 Ergebnisse	27
4.1 Patienten	27
4.2 Einfluss der ⁶⁸ Ga-HBED-CC PSMA PET/CT auf das Therapiemanagement.....	29
4.3 Deskriptive Datenanalyse	33

4.4	Evaluation potenzieller Einflussfaktoren auf malignitätssuspekte Befunde in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT.....	37
4.5	Korrektur der TNM Klassifikation aufgrund des ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Befundes.....	38
4.6	Vergleich der Bildinformationen aus ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT und CT	39
4.7	Ergebnisse der Primärdiagnostik mittels ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT	39
5	Diskussion.....	43
5.1	Vergleichende Diskussion der Studienergebnisse mit der aktuellen Literatur	43
5.2	Limitationen der Arbeit	49
5.3	Ausblick auf zukünftige potentielle Entwicklungen.....	50
6	Zusammenfassung.....	52
7	Literaturverzeichnis	54
	Eidesstattliche Versicherung	63
	Curriculum Vitae.....	64
	Publikationsliste	65
	Danksagung	66

Abkürzungen

AS	Active Surveillance
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
bzw.	Beziehungsweise
CT	Computertomographie
DCE-MRT	Dynamisch kontrastverstärkte MRT
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DR	Detektionsrate
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DW-MRT	Diffusionsgewichtete MRT
FDG	Fluordesoxyglucose
Gy	Gray
GSC	Gleason-Score
HAT	Hormonablativ Therapie
HDR	High Dose Rate
LDR	Low Dose Rate
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
MBq	Megabequerel
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomografie
ng	Nanogramm
OR	Odds Ratio
PCa	Prostatakarzinom
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
PI-RADS	Prostate Imaging – Reporting and Data System
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
ROC	Receiver Operating Characteristic
RP	Radikale Prostatovesikulektomie
RT	Strahlentherapie

SD	Standardabweichung
SUVmax	Maximales standardized uptake value
TRUS	Transrektaler Ultraschall
WW	Watchful-Waiting

1 Abstrakt

1.1 Englisch

Objective

This retrospective study analyzes the impact of metabolic imaging information obtained with positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and the novel tracer ^{68}Ga -HBED-CC PSMA on the therapeutic management of patients with prostate cancer.

Methods

The study was approved by the ethics committee of Charité - Universitätsmedizin Berlin. The treatment recommended by the interdisciplinary tumor board was used as standard of reference for evaluating the impact of ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT on patient management. A retrospective consensus reading by two readers served as the basis for evaluating the added value of the metabolic image information provided by ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT compared with the morphologic image information of CT alone. Clinical parameters were used to stratify the diagnostic value of ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT and its impact on TNM staging.

Results

A total of 239 ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT datasets from 209 patients (age, 68.4 years; SD, 7.3; median, 69 years) acquired at our department from July 2013 through May 2015 met the inclusion criteria for retrospective analysis. ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT findings affected further treatment in 57.7% of cases (138/239). Abnormal tracer uptake suspicious for malignancy was identified in 85.5% of the ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT datasets (n=879 lesions). When CT images were analyzed alone, only 579 lesions in 56.1% of examinations were classified as malignant based on their morphologic appearance. For PSA levels of ≤ 0.2 ng/ml; >0.2 - 0.5 ng/ml; >0.5 - 1 ng/ml; >1 - 2 ng/ml; >2 - 5 ng/ml; >5 - 10 ng/ml; and >10 ng/ml, the detection rates of ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT were 55.6%; 57.1%; 78.3%; 82.1%; 83.6%; 97.3% and 98.4%. The ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT findings led to a different TNM stage assignment in 69.7 % (23/33) of the patients.

Conclusion

The additional diagnostic information obtained with the novel tumor-specific imaging modality of ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT affected therapeutic management in more than half of patients with prostate cancer. Detection rates were also high in patients with low PSA levels of <1 ng/ml.

1.2 Deutsch

Einleitung

Die Arbeit analysiert retrospektiv den Einfluss der metabolischen Bildinformation der PET/CT auf das Therapiemanagement von Patienten mit Prostatakarzinom unter Verwendung des neuen Tracers ^{68}Ga -HBED-CC PSMA.

Methodik

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Die Behandlungsempfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz dienten als Referenz zur Evaluation des Einflusses der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT auf das Therapiemanagement. Basierend auf einer retrograden Bilddatenanalyse zweier Reader im Konsensus wurde der Mehrwert durch die metabolische Bildinformation der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT im Vergleich zur Morphologie der CT evaluiert. Klinische Parameter dienten zur Stratifizierung der diagnostischen Wertigkeit der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT und ihres Einflusses auf das TNM-Stadium.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 239 ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchungen an 209 Patienten (Patientenalter 68,4 Jahre; SD 7,3; Median 69 Jahre) die zwischen 07/2013 und 05/2015 an unserem Institut durchgeführt wurden, gemäß den Einschlusskriterien, in diese Studie inkludiert. Bei 57,7% (138/239) der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchungen beeinflusste diese das weitere Therapiemanagement der Patienten. Ein malignitätssuspekter Traceruptake wurde bei 85,5% der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchungen (n=879 Läsionen) festgestellt. Bei isolierter Betrachtung der CT-Daten wurden lediglich 579 Läsionen in 56,1% der Untersuchungen aufgrund ihrer Morphe als maligne gewertet. Für PSA-Werte $\leq 0,2$ ng/ml; $>0,2-0,5$ ng/ml; $>0,5-1$ ng/ml; $>1-2$ ng/ml; $>2-5$ ng/ml; $>5-10$ ng/ml; >10 ng/ml konnten für die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Detektionsraten von 55,6%; 57,1%; 78,3%; 82,1%; 83,6%; 97,3%; 98,4% erreicht werden. Aufgrund der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Information wurde das TNM Stadium bei 69,7 % (23/33) der Patienten neu klassifiziert.

Schlussfolgerung

Die neue tumorspezifische Bildgebung mittels ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT beeinflusst in über 50% das Therapiemanagement bei PCa. Auch bei niedrigen PSA-Werten <1 ng/ml erzielt die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT hohe Detektionsraten.

2 Einleitung

2.1 Das Prostatakarzinom

2.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste maligne Neubildung des Mannes in der westlichen Welt (1). Im Jahr 2012 wurden etwa 240.000 Neuerkrankungen in den USA diagnostiziert, ungefähr 10% der krebsbedingten Mortalität entfallen auf das PCa (2). Nach Erhebungen des Robert Koch-Instituts wurden 2010 in Deutschland 65.830 neu aufgetretene PCa-Fälle diagnostiziert, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 26,1% aller Krebsneuerkrankungen des Mannes. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren (3). Seit 1980 steigen sowohl die jährlichen Neuerkrankungen als auch die altersstandardisierte Inzidenz kontinuierlich an, die Mortalitätsrate ist hingegen leicht gesunken (4). Vergegenwärtigt man sich den aktuellen demografischen Wandel in Deutschland, ist eine weiter steigende Inzidenz und Mortalität des PCa zu erwarten. So wird sich im Jahr 2050 der Anteil der über 60-Jährigen auf circa 28 Millionen verdoppeln, was im gleichen Maße steigende Neuerkrankungsfälle vermuten lässt (5). Dieser Trend ist nicht nur durch die demografische Entwicklung in Deutschland zu erklären, sondern auch verbunden mit einer frühzeitigeren Diagnostik durch verbesserte Screeningmaßnahmen. Die Inzidenz des PCa ist altersabhängig, Erkrankungen unter dem 50. Lebensjahr gelten als Raritäten. So liegt das Erkrankungsrisiko für die nächsten 10 Jahre bei einem Mann mit 35 Jahren unter 0,1%, im Gegensatz dazu steigt es bei einem 75-Jährigen auf 6%. Die Lebenszeitprävalenz des PCa beträgt 13,2% (3).

2.1.2 Risikofaktoren

Anhand der epidemiologischen Daten verschiedener Krebsregister, ist das zunehmende Alter der Patienten als Hauptrisikofaktor der PCa Erkrankung anzusehen. In der Gruppe der 30-34 Jährigen beträgt die Inzidenz 0-1/100.000, der Erkrankungsgipfel liegt in der Altersgruppe der 70-74 Jährigen bei 730/100.000 (3). Der Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und einem signifikant erhöhten PCa-Risiko konnte durch zwei Metaanalysen bewiesen werden. Das relative Risiko (RR) für Verwandte ersten Grades liegt bei 2,5-4,3 (6, 7). Dabei haben Brüder ein höheres Karzinomrisiko als Söhne von Karzinompatienten. Weitere Risikofaktoren sind eine PCa-Diagnose von Verwandten unter dem 60. Lebensjahr sowie PCa-Fälle bei mehr als einem erkrankten Familienmitglied ersten Grades (6, 7). Auch die ethnische Herkunft hat einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, ein PCa zu entwickeln. In den USA ist die Inzidenz des PCa bei

Afroamerikanern am höchsten, verglichen mit der altersstandardisierten Inzidenz von weißen Amerikanern ist sie 1,6-mal so hoch (223: 139/100.000) (8). Auch männliche Sexualhormone können die Entstehung und Entwicklung eines PCa beeinflussen. In Studien von Ross et al. konnte gezeigt werden, dass junge Afroamerikaner ein anderes Profil der männlichen Geschlechtshormone besitzen. So haben sie ein um 15% erhöhten Serum-Testosteronlevel als gleichaltrige Weiße (9). Außerdem ist bei Afroamerikanern die 5-alpha-Reduktase, durch die Testosteron in den biologisch wirksameren Metaboliten Dihydrotestosteron umwandelt, im Vergleich zu Japanern und Weißen erhöht (9, 10). In einem Cochrane Review wurde gezeigt, dass der 5-alpha-Reduktase-Inhibitor Finasterid das RR, an einem PCa zu erkranken, um 26% senkt (11).

2.1.3 Früherkennung

Das PCa zeigt im Frühstadium keine klinischen Symptome. Da die Erkrankung in diesem Stadium gut kurativ zu therapieren ist, besitzt die Früherkennungsdiagnostik des PCa einen hohen Stellenwert. Nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) wird empfohlen, Männer, die über 45 Jahre alt sind, beziehungsweise über 40 Jahre mit Risikofaktoren, mittels digital rektaler Untersuchung (DRU), Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und ergänzend transrektalem Ultraschall (TRUS) zu screenen (12). Der PSA Wert spielt eine wichtige Rolle in Diagnostik und Verlaufsbeurteilung des PCa. Das PSA ist eine Serin-Protease, die vom Drüsenepithel der Prostata produziert wird. Es wird hauptsächlich in die Seminalflüssigkeit sezerniert, wo es zu deren Verflüssigung beiträgt (13). Erhöhte Serumkonzentrationen lassen sich sowohl bei malignen als auch bei benignen Prostataveränderungen feststellen. Bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH), die physiologischerweise mit fortschreitendem Alter auftritt, steigt der Serum PSA-Wert laut Literatur um 2,6% pro Lebensjahr, beziehungsweise um 3,2% pro ml Prostatavolumen (14). Außerdem können Prostatitiden, DRU, TRUS und Prostatabiopsien zu einer zeitlich begrenzten Erhöhung der Serum-PSA-Konzentration führen (15). Tabelle 1 zeigt die Wahrscheinlichkeit einer PCa-Erkrankung in Relation zum PSA-Wert (16). In einer Übersichtsarbeit von Harris et al. wird eine Grenze von >4ng/ml angegeben, innerhalb von 2 Jahren an einem PCa zu erkranken, bei der die Sensitivität bei 91% und die Spezifität bei 85% lag. Die Spezifität ist jedoch niedriger bei Männern mit BPH (17). Bei einer Kombination aus PSA-Bestimmung und DRU wird die Spezifität und Sensitivität für das PCa verbessert. Die DRU allein gilt nicht als ausreichend, da sie bezüglich Sensitivität, Spezifität und positiven prädiktiven Werts der alleinigen PSA-Bestimmung unterlegen ist (18, 19).

Laut Empfehlung der DGU besteht die Indikation für eine Prostatastanzbiopsie bei einem karzinomverdächtigen Befund in der DRU, einem PSA-Wert >4 ng/ml oder einem PSA-Anstieg zwischen 0,35-0,75 ng/ml pro Jahr (12).

Tabelle 1: Risiko eines PCa in Relation zum PSA-Wert (16)

PSA Wert in ng/ml	Risiko PCa –Erkrankung in %
0,0 – 1,0	1
1,1 – 2,5	8
2,6 – 4,0	20
4.1 – 10	31
>10	56

2.1.4 Morphologische Diagnostik

Ultraschall

Der TRUS spielt für die Diagnostik wegen geringer Sensitivität und Spezifität eine untergeordnete Rolle (20). Er wird allerdings dazu verwendet, um das Prostatavolumen zu bestimmen, damit der PSA-Wert besser eingeschätzt werden kann, vor allem bei adipösen Patienten. Der TRUS wird zur Unterstützung bei einer Biopsie der Prostata eingesetzt.

MRT

Der Magnetresonanztomografie (MRT) in T2-Wichtung kommt für die Diagnostik des PCa aufgrund der sehr guten lokalen Darstellung der Prostata und deren Beziehung zu den Umgebungsstrukturen für die lokale Tumorausbreitungsdiagnostik eine große Bedeutung zu. Sie sollte außerdem um mindestens zwei funktionelle MRT-Techniken ergänzt werden, da dadurch die Sensitivität des Staging und der Detektion des PCa steigt (21). Dabei sollte die MRT nach einem standardisierten Protokoll erfolgen, um Vergleichbarkeit und höchste diagnostische Genauigkeit zu gewährleisten (22). Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS), bei der Metabolite wie Cholin oder Citrat dargestellt werden, zeigt Unregelmäßigkeiten im Prostatastoffwechsel und wird zu den funktionellen Methoden der MRT gezählt. Eine weitere funktionelle Methode ist die diffusionsgewichtete MRT (DW-MRT) mit Ermittlung des apparent-diffusion-coefficient-Werts (23). Bei dieser Technik entsteht der Bildkontrast durch die unterschiedliche Diffusion von

Wassermolekülen in verschiedenen Geweben. Außerdem kann die dynamisch kontrastverstärkte MRT (DCE-MRT) zur Beurteilung von abnormen Blutgefäßen in Tumoren herangezogen werden(23). Für die multiparametrische MRT gibt es ein einheitliches Befundungssystem – das „Prostate Imaging – Reporting and Data System“ (PI-RADS). Hierbei werden Läsionen in T2-Wichtung, DW-MRT und DCE-MRT beurteilt und bekommen einen Wert zwischen 1 (Karzinom sehr unwahrscheinlich) und 5 (Karzinom sehr wahrscheinlich) zugeteilt (24).

Die MRT kann bei der Planung von Biopsien, dem Ausschluss von Karzinomen und der Kontrolle des Krankheitsverlaufs während Active Surveillance (AS) und nach fokaler Therapie eingesetzt werden (25). In einer Metaanalyse von Zhang et al. über die MRT nach negativer Biopsie konnte eine Detektionsrate (DR) von 37,5% durch Re-Biopsie, aufgrund der Ergebnisse der MRT, ermittelt werden. Dabei liegt die Sensitivität bei 85% und die Spezifität bei 60% (26). Aufgrund der hohen Sensitivität kann eine negative MRT ziemlich sicher ein PCa ausschließen und dem Patienten damit eine weitere Biopsie mit möglichen Komplikationen ersparen (25).

Beim Staging wird die MRT bei PCa mit mittlerem und hohem Risikoprofil eingesetzt. Bei der Detektion der Samenblaseninfiltration wird eine Sensitivität von 45% und eine Spezifität von 96% erreicht (27). Ebenso kann die Harnblaseninfiltration aufgrund der hohen Spezifität von 87% zuverlässig beurteilt werden (28, 29). Problematischer ist die Beurteilung des Befalls von Lymphknoten (LK). Einer Spezifität von 82-98% steht eine Sensitivität von nur 27-39% gegenüber, da Metastasen in normal großen LK kaum zu detektieren sind (30, 31). Bei Verdacht auf Lokalrezidive bei niedrigen PSA Werten $<1\text{ng/ml}$ und geringer Wahrscheinlichkeit auf Metastasen ist die kontrastmittelverstärkte MRT mit Endorektalspule eine sensitive Methode, um diese zu beurteilen (32).

CT

Die Computertomographie (CT) spielt in der Primärdiagnostik beim PCa eine untergeordnete Rolle, da die Sensitivität mit 63-76% gegenüber der MRT schlechter ist (33). Zur Beurteilung des Lymphknotenstatus ist die CT, wie die MRT, nur eingeschränkt aussagekräftig. Sensitivität und Spezifität zur Beurteilung der LK sind ähnlich wie in der MRT (31).

2.1.5 Funktionelle Diagnostik

Knochenszintigraphie

Das PCa metastasiert häufig in das Skelettsystem. Bei Diagnosestellung weisen bereits 5-10% der Patienten Knochenmetastasen auf, im fortgeschrittenen Stadium sogar bis zu 90% (34, 35). Die Wahrscheinlichkeit für Knochenmetastasen steigt abhängig vom PSA-Wert, Gleason-Score (GSC) und lokal fortgeschrittenem Stadium der Tumorerkrankung (35). Auch Knochenschmerzen und ein Anstieg der alkalischen Phosphatase können Hinweise auf eine ossäre Metastasierung sein. Als Tracer wird ^{99m}Tc -Methylenbisphosphonat eingesetzt. Das Verfahren hat eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 82% (36). Die relativ niedrige Spezifität ist problematisch, da die Aufnahme des Tracers nicht tumorspezifisch ist. So können falsch-positive Ergebnisse bei Infektionen, degenerativen Prozessen oder nach Frakturen auftreten (36).

^{18}F -FDG PET/CT

Der weitverbreitete onkologische PET/CT (Positronenemissionstomographie/Computertomographie) Tracer ^{18}F -FDG (Fluordesoxyglucose) spielt in der funktionellen Bildgebung zur Primärdiagnostik und zur Rezidivdiagnostik des PCa im Vergleich zu anderen Tumorentitäten eine untergeordnete Rolle (37). Bei inzidentell hohen FDG-Uptake in der Prostata sollte der PSA-Wert bestimmt werden und gegebenenfalls eine Biopsie erfolgen (37). Außerdem zeigen kastrationsresistente PCa einen FDG-Uptake. Ob ein Einsatz der ^{18}F -FDG PET/CT prinzipiell Vorteile bringt, kann aufgrund der mangelnden Studienlage nicht abschließend beurteilt werden (37).

^{11}C -Cholin PET/CT

In der Primärdiagnostik bei Patienten mit PCa mittels ^{11}C -Cholin PET/CT konnte eine Sensitivität zwischen 64-100% bei einer Spezifität von 43-84% erreicht werden (38). Bezüglich der Detektionsrate bei Patienten zur Rezidivdiagnostik werden Werte zwischen 34–88% berichtet (38). Bei Patienten mit niedrigen PSA-Werten von $<1,5$ ng/ml konnte nur eine DR von 28% erreicht werden (39). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 20,3 Minuten ergeben sich Schwierigkeiten für PET/CT Zentren ohne eigenes Zyklotron, ^{11}C -Cholin zu verwenden (38).

^{18}F -Cholin PET/CT

Cholin ist ein essentieller Bestandteil von Phospholipiden in Zellmembranen. In PCa-Zellen sind Schlüsselenzyme des Cholinstoffwechsels, wie z.B. die Cholin kinase, hochreguliert (40). Außerdem können beim PCa erhöhte Cholinlevel und Cholinstoffwechselraten gemessen werden (41). Aus diesem Grund kann radioaktiv markiertes Cholin als Tracer für die Diagnostik des PCa

genutzt werden. Für die lokale Tumordetektion kann gemäß Literatur eine Sensitivität zwischen 64-100% und eine Spezifität von 47-90% erreicht werden (42). Im Vergleich zur MRT mit endorektaler Spule ist die ^{18}F -Cholin PET/CT hinsichtlich Sensitivität und Spezifität unterlegen (43). Beim Erkennen von LK Metastasen beträgt die Sensitivität zwischen 10-100% und die Spezifität über 95% (42). Diese Streuung lässt sich aufgrund unterschiedlich großer Fallzahlen und heterogener Patientenkollektive erklären. In einer Studie mit 210 Patienten mit mittlerem und hohem Risikoprofil konnte eine Sensitivität von 56% und Spezifität von 94% für LK Metastasen gezeigt werden (44). Insgesamt wird nicht empfohlen, die Cholin PET/CT zur primären Diagnostik und Staging des PCa einzusetzen (42, 45). In einer Metaanalyse zur Detektion von Knochenmetastasen konnte für die Cholin PET/CT eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 97% ermittelt werden (36). Sie ist damit der Knochenszintigrafie überlegen. Die ^{18}F -Cholin PET/CT kommt primär in der Rezidivdiagnostik des PCa zum Einsatz. Dabei liegt die Detektionsrate zwischen 58-64% (46, 47). Diese steigt in Abhängigkeit des PSA-Wertes und kürzerer PSA-Verdopplungszeit (48). Bei PSA Werten $<1\text{ ng/ml}$ liegt die DR von Läsionen mittels ^{18}F -Cholin bei unter 20% (49). In einer systematischen Übersichtsarbeit von Picchio et al. wird empfohlen, die Cholin PET/CT nur bei PSA Werten $>1\text{ ng/ml}$ durchzuführen (50). Da die Einleitung einer Salvagetherapie bereits bei PSA Werten $<0,5\text{ ng/ml}$ empfohlen wird, ergibt sich hier eine diagnostische Lücke (51).

^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT

Bei diesem neuen prostatakarzinomspezifischen Tracer konnte eine Überlegenheit gegenüber cholinbasierten Tracern gezeigt werden (52, 53). In nachfolgenden Abschnitt 2.2.2 wird hierauf genauer eingegangen.

2.1.6 Prostatastanzbiopsie

Durch die Prostatastanzbiopsie und deren histologische Aufarbeitung kann die Diagnose PCa valide gestellt werden. Goldstandard ist die TRUS-gestützte transrektale oder transperineale Biopsie mit einer 18 G Nadel (54). Dabei sollten 10-12 Stenzen entnommen werden, da die Detektionsrate im Vergleich zur Sextantenbiopsie um 31% steigt, die Komplikationsrate bleibt hierbei genauso hoch (55). Die Probeentnahme sollte unter antibiotischer Prophylaxe erfolgen, dadurch wird die Rate von Bakteriurien signifikant gesenkt (56). Bei negativem Befund besteht die Indikation zur erneuten Biopsie innerhalb von 6 Monaten bei steigenden oder gleichbleibend hohen PSA-Werten, auffälliger DRU, multifokalen hochgradigen prostaticen intraepithelialen Neoplasien oder atypisch mikroazinärer Proliferation (45, 54).

2.1.7 Grading und Staging

Gleason-Score

Das Gleason-Grading wurde 1966 von Donald F. Gleason entwickelt und beurteilt die histologische Drüsenarchitektur beim PCA. Es stellt einen sehr wichtigen prognostischen Faktor für das PCa dar (57). Dabei wird Material aus Stanzbiopsien oder einem Prostatovesikulektomiepräparat untersucht. Der Gleasonscore beinhaltet fünf Grade, wobei Grad eins sehr gut differenziert und Grad fünf sehr schlecht differenziert bedeutet, mit fast kompletter Aufhebung der Drüsenarchitektur (Abb. 1). Bei einer Stanzbiopsie wird der GSC aus der Summe aus häufigstem und höchstem Grad gebildet. Bei einer Prostatovesikulektomie wird er aus der Summe der beiden häufigsten Muster ermittelt, unter Angabe des höchsten Grades als tertiärem Muster (57). Der GSC kann Werte zwischen zwei bis zehn aufweisen. Je höher der GSC ist, desto entdifferenzierter und aggressiver ist das PCa.

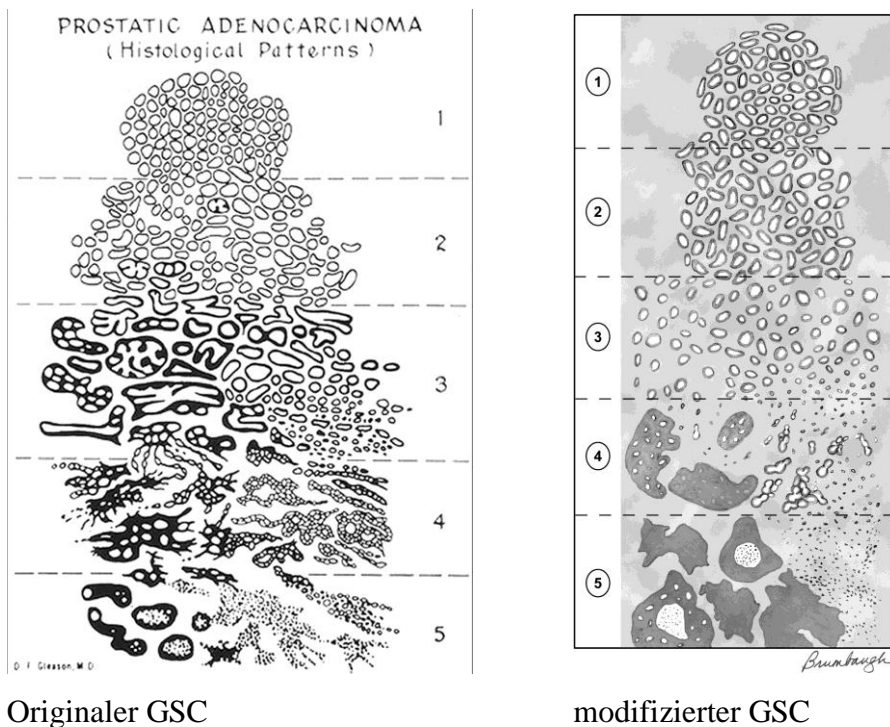


Abbildung 1: Vergleich originaler und modifizierter Gleason-Score (57)

Risikogruppe

Beim klinisch lokal begrenzten PCa gibt es aufgrund stadienspezifischer Therapiemöglichkeiten und des Risikos eines Rezidivs eine Einteilung in Risikogruppen (58):

- geringes Risiko: PSA ≤ 10 ng/ml und \leq GSC 6 und cT1c/2a
- mittleres Risiko: PSA 10- 20 ng/ml oder GSC 7 oder cT2b
- hohes Risiko: PSA >20 ng/ml oder GSC ≥ 8 oder cT2c

2.1.8 Therapieoptionen des PCa

Active Surveillance

Da nicht bei allen Männern mit PCa die Lebenszeit oder -qualität tumorbedingt reduziert ist, kann die Active Surveillance (AS) ein individualisiertes Therapiekonzept darstellen, um Übertherapie und Komplikationen zu verringern. Dabei wird unter ständiger Kontrolle des PSA-Werts und Biopsien der Prostata der Zeitpunkt einer Intervention solange verzögert, bis ein Krankheitsprogress oder der Patientenwunsch zur Therapie vorliegt (59). AS stellt eine Option bei Männern mit PCa und geringem Risikoprofil dar (60). In einer prospektiven Studie mit 450 Patienten unter AS konnte ein krebsspezifisches 10-Jahresüberleben von 97% ermittelt werden, die Wahrscheinlichkeit aus einem anderen Grund zu versterben, ist ungefähr 20-mal höher (61).

Watchful-Waiting

Das Watchful-Waiting (WW) ist eine Option bei älteren und multimorbiden Patienten, deren Lebenserwartung eingeschränkt ist und deshalb nur bedingt für eine kurative Therapie in Frage kommen. Im Gegensatz zum AS liegt das Ziel beim WW bei der Verzögerung einer weiteren Therapie, solange bis Symptome eines Progresses wie obstruktive Miktionsymptomatik, Nykturie, Hämaturie oder Knochenschmerzen auftreten. Die PSA-Kontrollen sind im Vergleich zur AS seltener. Der GSC sollte \leq sieben betragen, PSA-Wert und lokale Tumorausbreitung spielen keine Rolle (59).

Radikale Prostatovesikulektomie

Die radikale Prostatovesikulektomie (RP) ist eine primäre Therapieoption mit kurativer Intention beim organbegrenzten oder LK-positiven PCa, wenn eine R0-Situation erzielt werden kann (62). Im Vergleich zum WW wird die Gesamtmortalität, Tumorprogress und das Auftreten von Metastasen signifikant gesenkt (63). Für die RP stehen verschiedene Operations- und Zugangsverfahren zur Verfügung wie perianal, retropubisch, laparoskopisch und roboter-assistiert laparoskopisch. Komplikationen der RP sind vor allem erektile Dysfunktion, Belastungsinkontinenz, Urethrastriktor und Blasenhalsostruktion(64). Auf Potenz und Kontinenz wirkt sich eine nervenerhaltende RP positiv aus, bezüglich der anderen Komplikationsraten und R0-Status scheint es weniger auf das Verfahren, sondern eher auf die Erfahrung des Chirurgen anzukommen (65-67).

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie (RT) steht sowohl als Primär- als auch als Salvagetherapie beim lokal begrenzten, lokal fortgeschrittenen oder LK-positiven PCa zur Verfügung. Dabei sollte eine Gesamtdosis von 72 Gray (Gy) nicht unterschritten werden, da sonst die Anzahl an Rezidiven steigt (68). Hinsichtlich der biochemischen Rezidivfreiheit haben RT und RP eine vergleichbare Ansprechrate (68). Nebenwirkungen der RT sind Durchfall und Blutungen im Rahmen einer Strahlenzystitis beziehungsweise -proktitis sowie erektile Dysfunktion (69). In vielen Ländern Europas ist die 3D-konformale RT noch der Goldstandard, doch die Technik der intensitätsmodulierte RT wird immer häufiger angewandt. Vorteile ergeben sich durch eine Dosisescalation ohne Erhöhung der Strahlentoxizität (70).

Brachytherapie

Die Brachytherapie ist ein strahlentherapeutisches Verfahren, bei dem die Strahlenquelle in das Zielgewebe eingebracht wird. Beim PCa werden zwei verschiedene Verfahren eingesetzt: low dose rate (LDR), bei der radioaktive Seeds in die Prostata implantiert werden und high dose rate (HDR), bei der als Afterloading eine radioaktive Quelle mittels Katheter die Prostata temporär durchläuft (71). Dabei können hohe Strahlendosen, unter Schonung des umliegenden Gewebes, in der Prostata erreicht werden. Im Vergleich zur RT wird eine bessere Rezidivfreiheit erzielt (95% vs. 89% nach 7 Jahren), außerdem ist die Rate an erektiler Dysfunktion geringer (72).

Hormonablativ Therapie

Eine hormonablativ Therapie (HAT) kann neoadjuvant und adjuvant bei Hochrisikopatienten, lokal fortgeschrittenem und metastasiertem PCa sowie bei biochemischen und klinischen Rezidiven eingesetzt werden. Dafür stehen GnRH- Agonisten und Antagonisten zur Verfügung, die in der Adenohypophyse die Bildung der Gonadotropine blockieren und damit die Testosteronproduktion in den Hoden stoppen. Nachteile der HAT sind die Senkung der Lebensqualität aufgrund von Abgeschlagenheit, Hitzewallungen, Gewichtszunahme und Sexualfunktionsstörungen, sowie die Erhöhung der Frakturgefahr aufgrund abnehmender Knochendichte und Muskelmasse (73, 74).

Therapie des kastrationsresistenten PCA

Therapien in diesem Stadium haben einen rein palliativen Charakter. Es kann ein verlängertes Überleben von in der Regel wenigen Monaten, jedoch mit starken Nebenwirkungen und hohen Kosten, erreicht werden. Hierfür sind folgende Substanzen wirksam: Sipuleucel-T, Abirateronacetat, Enzalutamid und Docataxel; die drei Erstgenannten wurden jeweils gegen Placebo verglichen mit einem Überlebensvorteil von 4,1; 8,1 bzw. 4,8 Monaten; Docataxel wurde gegen Mitoxantron getestet mit einem Überlebensvorteil von drei Monaten bei besserer Lebensqualität (51).

Therapieoptionen der Knochenmetastasen

Bei Patienten mit metastasiertem PCa stellen Knochenmetastasen mit 90% die häufigste Form der Metastasierung dar (75). Diese verursachen Schmerzen, pathologische Frakturen und können zum Tod führen (76). Zoledronsäure, ein Bisphosphonat, kann signifikant Knochenschmerzen und das Frakturrisiko senken (77). Eine weitere palliative Therapieoption ist die Gabe von Denosumab. Dies ist ein monoklonaler Antikörper gegen Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL), ein Protein, das den Knochenabbau durch Osteoklasten stimuliert (78). Im Vergleich zu Zoledronsäure verzögert sich das Auftreten von skelettalen Ereignissen (pathologische Fraktur, Rückenmarkskompression, RT der Knochen) um 3,6 Monate (79). Nebenwirkungen beider Medikamente sind Nephrotoxizität, Hypokalziämie und Kieferosteonekrosen (80). Weiterhin ist ²²³Radium, ein α -Strahler, das sich aufgrund seiner Ähnlichkeit zu Kalziumionen in Knochen mit erhöhtem Stoffwechsel anreichert, zugelassen. Im Vergleich zum Placebo wird das mediane Gesamtüberleben um 3,6 Monate erhöht (81).

2.2 ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT

2.2.1 Das Prostataspezifische Membranantigen

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein Typ II Transmembran Glykoprotein mit einer großen extrazellulären Domäne. Es besteht aus 750 Aminosäuren mit einer molaren Masse von 100.000 Dalton (82). Physiologischerweise ist PSMA im normalen Prostataepithel, Dünndarmepithel, proximalen Tubuluszellen der Niere, Speicheldrüsen und im Gehirn nachweisbar (82, 83). Obwohl es in der Prostata in 1000-mal stärkerer Konzentration vorkommt, ist seine dortige Funktion noch nicht vollständig bekannt. In Astrozyten des zentralen Nervensystems wirkt es als NAALADase, indem es *N*-acetylaspartylglutamat in *N*-acetylaspartat und Glutamat spaltet und damit Einfluss auf den Glutamatmetabolismus hat (84). Im Bürstensaumepithel des Dünndarms spielt PSMA als Folsäurehydrolase I eine Rolle beim Folsäuremetabolismus (84).

PSMA wird sowohl in normalem und hyperplastischem Prostatagewebe als auch in Primärtumoren und Metastasen des PCa exprimiert. Im Vergleich zu gutartigem Prostatagewebe ist PSMA beim PCa und seinen Metastasen deutlich überexprimiert (85, 86). Diese Überexpression aktiviert Signalwege, die die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen stimulieren. Dennoch scheint die PSMA-Expression heterogen zu sein und wenige PCa nur sehr gering PSMA zu exprimieren (87). Eine höhere PSMA Expression ist mit einem höherem GSC assoziiert (88). Androgene supprimieren die Expression von PSMA, dadurch steigt diese nach einer Androgenentzugstherapie (82, 89). Patienten mit Tumoren, die eine starke PSMA-Expression haben, besitzen ein erhöhtes Risiko, ein frühzeitiges biochemisches Rezidiv zu erleiden (90).

2.2.2 Bildgebung mittels ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT

Bei diesem nuklearmedizinischen Verfahren wird ein PSMA-Ligand mit dem radioaktiven Tracer ⁶⁸Gallium markiert. Dabei wird Glu-NH-CO-NH-Lys als PSMA-Bindungsmotiv genutzt, das mit dem Chelator für Gallium N,N'-bis 2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl ethylenediamine-N,N'-diacetic acid (HBED-CC) (⁶⁸Ga-PSMA) verbunden ist (91).

Neben PCA und dessen Metastasen reichert sich ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA intensiv in den Speicheldrüsen, den Nieren und in den ableitenden Harnwegen an. Außerdem zeigen Tränendrüsen, Leber, Milz und Dünndarm eine moderate Aufnahme (92).

In einem direkten Vergleich zwischen dem neuen Tracer ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA und ¹⁸F-Cholin PET/CT hatte die ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT eine signifikant bessere DR bei biochemischen

Rezidiven, vor allem bei niedrigen PSA-Werten von $<0,5$ und $<2,0$ ng/ml gezeigt (53). Darüber hinaus war die maximale Standard Uptake Value (SUVmax) und das Verhältnis zwischen Tumor und Hintergrund bei der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT höher (52, 53). Bei der Rezidivdiagnostik des PCa konnte eine DR von 83-90% erreicht werden (93, 94). Die läsionsbasierte Sensitivität beträgt 76%, die Spezifität 100%. Die patientenbasierte Sensitivität ergab 88%.

Zum Staging von LK-Metastasen gibt es aktuell uneinheitliche Studienergebnisse. Bei einer kleinen Studie mit 30 Patienten zur Diagnostik von LK-Metastasen vor RP konnte eine patientenbasierte Sensitivität von 33% und eine Spezifität von 100% ermittelt werden (95). Dabei hatten jedoch nur 12 Patienten LK-Metastasen. Dagegen untersuchten Maurer et al. bei einem Kollektiv von 130 Patienten das präoperative LK-Staging. Dabei wurden patienten- und läsionsbezogene Sensitivität und Spezifität von 66%/68% und 99%/99% erhoben (96). Ähnliche Ergebnisse konnten von Rauscher et al. ebenfalls in einer prospektiven Studie gefunden werden. Einer läsionsbezogenen Sensitivität von 77,9% und Spezifität von 97% in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET stehen 27% bzw. 99% der morphologischen Bildgebung gegenüber (97). In einer weiteren Studie bestimmten Hijazi et al. bei LK-Metastasen eine Sensitivität von 94% und Spezifität von 99% für die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT (98).

Eine positive Korrelation mit der DR konnte für einen PSA-Wert, $\text{GSC} \geq 8$ und einer HAT gezeigt werden (93, 94). Bei einem PSA-Wert von ≥ 2 ng/ml wird eine DR von 93%, darunter von 60% erreicht. Selbst bei PSA-Werten $<0,5$ ng/dl liegt diese bei 50- 58% und kann somit das frühe Therapieregime beeinflussen (53, 94). Van Leeuwen et al. bestätigen diese Ergebnisse mit ihrer Studie an Patienten mit biochemischem Rezidiv und PSA-Werten <1 ng/dl. Die DR beträgt 54%, zusätzlich wurde bei 29% der Patienten das Therapiemanagement geändert (99).

Sterzing et al. untersuchten den Einfluss der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT auf das Bestrahlungsmanagement bei 57 Patienten und fanden heraus, dass sich in 50,8% der Fälle das TNM-Stadium der Patienten änderte und entsprechend das weitere Therapieprozedere verändert wurde (100). In einer ähnlich aufgebauten Studie zur primären Bestrahlungsplanung wurden bei 53% der Patienten das TNM-Stadium sowie bei 33,3% das weitere RT-Regime aufgrund der Ergebnisse der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT geändert (101). Bei einer Kohorte von 38 Patienten mit biochemischem Rezidiv ohne HAT hatte die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT bei 63% einen Einfluss auf das weitere Therapiemanagement (53). Vorteile ergeben sich aus einem potentiell kurativen Ansatz bei Lokalrezidiven und Oligometastasierung durch OP oder RT sowie dem Verzicht einer RT des Prostatabetts bei nicht-regionären Metastasen und frühzeitigem Beginn

einer HAT. Vor allem bei sehr niedrigen PSA-Werten hat eine gezielte Therapie größeren Erfolg auf eine kurative Intention.

Zur Primärdiagnostik wird in einer ersten Studie die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT direkt mit der multiparametrischen MRT verglichen, dabei stimmen die Ergebnisse beider Verfahren überein, mit leichten Vorteilen zugunsten der MRT (102).

2.3 Zielsetzung der Arbeit

In der folgenden Arbeit soll die Hypothese, dass die metabolische Information der PET/CT unter Verwendung des neuen PCa spezifischen Tracers ^{68}Ga -HBED-CC PSMA einen wesentlichen Einfluss auf das Therapiemanagement der Patienten mit PCa hat, validiert werden. Basierend auf einer mittels Konsensusreading retrospektiv durchgeführten Bilddatenanalyse, wird der Mehrwert der metabolischen Bildinformation der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT im Vergleich zur morphologischen Bildinformation der CT evaluiert. Darüber hinaus wird die diagnostische Wertigkeit der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT und ihres Einflusses auf das TNM-Stadium von PCa-Patienten bewertet. Außerdem wurde die Subgruppe der Patienten zur Primärdiagnostik gesondert hinsichtlich des Einflusses auf das Therapiemanagement betrachtet.

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Diese retrospektive Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme und der damit verbundenen Datenauswertung.

An unserem Institut wurden insgesamt 309 ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchungen an 279 Patienten zwischen Juli 2013 und März 2015 zum Primär- und Restaging bei Verdacht bzw. gesichertem PCa mittels ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT durchgeführt. Als Ausschlusskriterien dieser Studie galten: eine andere bösartige Neubildung in der Anamnese oder zur Zeit der Untersuchung (n=15) oder ein „lost to follow-up“ bei fehlenden klinischen Informationen zu dem weiteren Krankheitsverlauf des Patienten (n=55). Alle übrigen 239 Untersuchungen an 209 Patienten, darunter 28 Mehrfachuntersuchungen (n=26 Zweifach-, n= 2 Dreifachuntersuchungen), wurden in diese Studie eingeschlossen und retrospektiv im Konsensusreading (zwei Reader) analysiert. Die klinischen Daten wurden mit Hilfe der archivierten Patientenakten des digitalen Patientenbefundungssystems SAP (SAP SE, Walldorf, Deutschland) sowie nicht-digitaler Patientenakten der Charité - Universitätsmedizin Berlin erhoben. Bei unvollständigen klinischen Ausgangs- oder Verlaufsdaten wurden die fehlenden klinischen Daten in einem Telefoninterview mit den Patienten für diese Studie reevaluiert. Wenn Patienten telefonisch nicht erreichbar waren, um ausstehende Daten zu erheben, wurden sie als „lost to follow-up“ gewertet und aus der Studie ausgeschlossen.

3.2 PET/CT Protokoll

Alle PET/CT Untersuchungen wurden an einem Philips Gemini TF ToF 16 PET/CT Scanner (Philips Medical Systems, Cleveland, USA) durchgeführt. Dabei wurden folgende Parameter genutzt: 120 kV; 100-250 mAs mit Dosismodulation. Die CT Untersuchung fand unmittelbar vor der PET Untersuchung statt. Diese wurde entweder mit Kontrastmittel (KM) in gewichtsadaptierter Dosis von 80 – 120 ml Ultravist 370® (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Deutschland) als Bolusgabe intravenös oder ohne KM als native Untersuchung durchgeführt. Zur Schwächungskorrektur (Attenuation Correction (AC)) wurden Daten in der venösen Phase 70 Sekunden nach KM-Gabe mit einer Schichtdicke von $16 \times 1,5$ mm rekonstruiert. Als Tracer für die PET/CT kam ^{68}Ga -markiertes Glu-urea-Lys(Ahx)-HBED-CC (^{68}Ga)-PSMA-

HBED-CC) zum Einsatz. Die PET Untersuchung wurde ungefähr 1h nach intravenöser Gabe eines Bolus des ^{68}Ga -HBED-CC PSMA durchgeführt. Pro Patient wurden 10 – 15 Bettpositionen, abhängig von der Körpergröße, mit einer Scanzeit von 90 Sekunden und mit einer $144 * 144$ acquisition matrix und 576 mm „field of view“ aufgenommen.

3.3 Tracer

Die Bilddaten der PET-Untersuchung wurden durch ^{68}Ga -markiertes Glu-urea-Lys(Ahx)-HBED-CC generiert. Der Ligand wurde mit $^{68}\text{Ga}^{3+}$ (Halbwertszeit von 67,6 Minuten) verbunden. Die Elution wurde in einem Standard $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Radionuklidgenerator (Eckert & Ziegler, Berlin, Deutschland) durch ein vollautomatisches Modul (Scintomics) und Reagenz-Kit (ABX, Radeberg, Deutschland) unter Guter Herstellungspraxis durchgeführt. Die Synthese des Tracers erfolgte nach der in der Literatur beschriebenen Methodik (91, 92). Das fertige Produkt wurde in isotonischer Phosphatgepufferter Salzlösung gelöst und steril filtriert. Das hergestellte ^{68}Ga -HBED-CC PSMA beinhaltet mindestens 2nmol des PSMA-Liganden, die Aktivität wurde direkt nach dem Labelling-Prozess mit ^{68}Ga gemessen. Die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA-Lösung wurde intravenös als Bolus (Median 107 MBq, 84 – 179 MBq) verabreicht. Die Variation der applizierten Traceraktivität wird durch die kurze Halbwertszeitzeit des ^{68}Ga und durch unterschiedliche Elutionseffekte im $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Radionuklidgenerator verursacht.

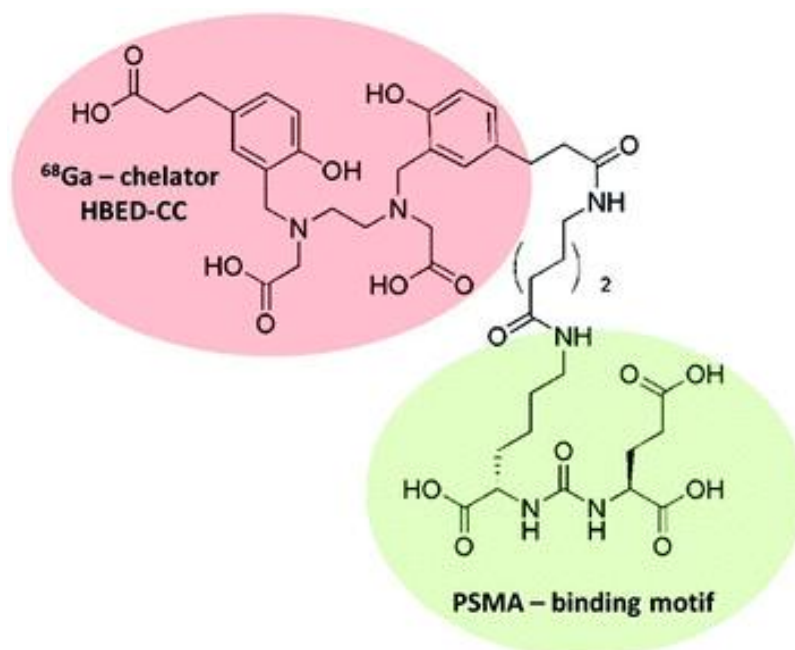


Abbildung 2: Strukturformel des ^{68}Ga -HBED-CC PSMA (91)

3.4 Bildauswertung

Die retrospektive Auswertung der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Daten erfolgte im Konsensusreading mit zwei Observern, die über eine mehr als sechsjährige Erfahrung auf dem Gebiet der Hybridbildgebung verfügen. Zunächst wurden die CT, im Anschluss die PET/CT Bilddaten ausgewertet. Dies erfolgte unabhängig voneinander. Die Läsionen wurden in der CT aufgrund ihrer Morphologie bzw. in der PET aufgrund ihrer funktionellen Traceraufnahme binär als malignomverdächtig oder nicht-malignomverdächtig bewertet. Als morphologische Malignitätskriterien dienten Form, Größe und KM-Verhalten der Läsionen. Als metabolisches Malignitätskriterium diente eine visuell erhöhte Traceraufnahme in den entsprechenden Läsionen im Vergleich zum Referenzgewebe (SUVmax des Musculus gluteus maximus). Die visuellen SUVmax Beurteilung erfolgte hierbei auf axialen schwächungskorrigierten PET Bildern mit dem Ziel, den möglichen Mehrwert der funktionellen Bildinformation gegenüber der morphologischen Bildinformation der CT zu detektieren.

Klinische Parameter wie der Gleason Score, PSA-Wert, injizierte Tracermenge, Alter, Hormonablationstherapie zur Zeit der PET/CT wurden zur Stratifizierung der diagnostischen Wertigkeit der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT und ihres Einflusses auf das TNM-Stadium genutzt. Hierbei wurde die Information über das vorhandene TNM-Stadium, für den jeweiligen Observer verblindet um objektiv anhand der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT das TNM-Stadium erneut zu evaluieren. Neu aufgetretene Metastasen führten zu einer Änderung der N- oder M-Kategorie im Vergleich zum initialen TNM-Stadium. Die initiale Erhebung und die wiederholte Bestimmung des TNM Stadium anhand der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT lagen maximal sechs Monate auseinander. Hierfür wurde die 8. Auflage der TNM Klassifikation maligner Tumoren benutzt, die in Tabelle 2 dargestellt ist. (103).

Tabelle 2: Prostatakarzinom nach klinischer TNM Klassifikation, UICC 2016, 8. Auflage

Tx	Primärtumor nicht beurteilbar oder positive Zytologie
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	extraprostatistische Ausbreitung eingeschlossen mikroskopisch nachweisbarer Infiltration des Blasenhalses
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen (z.B. Blasenhals, Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert)
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation

3.5 Referenzstandard

Die Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz zur Behandlung der PCa-Patienten beruhten auf den Entscheidungen der Spezialisten aus den Fachbereichen Urologie, Radiologie, Nuklearmedizin, Strahlentherapie und Pathologie. Es wurden Informationen auf Basis aller vorhandener Bilddaten, Laborwerte, histopathologischer Befunde, sämtlicher klinischer Patientendaten, die in einem schriftlichen Befund festgehalten wurden, einbezogen. Diese dienten als Referenzstandard zur Beurteilung des Einflusses der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT auf das Patientenmanagement bei PCa. Inwieweit die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchung das Therapiemanagement der Patienten beeinflusst hatte, wurde neben den Protokollaussagen der interdisziplinären Tumorkonferenz anhand vorhandener Patientendokumente, sowie bei unzureichender Archivierung mittels persönliche Interviews der Patienten per Telefon eruiert.

3.6 Statistische Auswertung

Im ersten Schritt der statistischen Auswertung wurden die Patientencharakteristika deskriptiv analysiert. Bei den metrischen Variablen PSA-Wert initial, PSA-Wert zur Zeit der PET/CT, Alter, GSC, injizierte Tracermenge wurden Mittelwert, Standardabweichung (SD) Minimum, Maximum und Median angegeben. Außerdem wurden die Variablen auf Normalverteilung geprüft. Dafür wurde zunächst ein Histogramm erstellt und dieses im Anschluss mittels Shapiro-Wilk Test geprüft. Bei einem p-Wert $<0,05$ wurde die Hypothese, dass die Variable normalverteilt ist, abgelehnt. Bei den kategoriellen Variablen wie Therapie vor PET/CT, Hormoneinnahme zur Zeit der PET/CT, Indikation und initialem TNM- Staging wurden die Häufigkeiten angegeben.

Zur Bestimmung der Änderung im Therapiemanagement wurde eine Häufigkeitstabelle erstellt. Außerdem wurde analysiert, ob es statistische Unterschiede bei den Patientencharakteristika in den Gruppen Änderung bzw. keine Änderung des Therapiemanagements gab. Da keine der Variablen normalverteilt war, wurden nicht-parametrische Testverfahren genutzt. Bei den metrischen Variablen Alter, PSA-Wert, GSC und injizierte Tracermenge wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Bei den kategoriellen Variablen wurden signifikante Unterschiede per Chi-Quadrat-Test untersucht. Als Signifikanzniveau wurde jeweils ein p-Wert $<0,05$ angenommen. In einem weiteren Schritt wurde für jede Variable eine Univariatanalyse berechnet. Wenn eine Variable bei dieser Analyse der p-Wert um 0,10 lag, wurde diese in einem nachfolgenden Schritt in eine Multivariatanalyse einbezogen. Die Ergebnisse der Berechnung wurden ebenfalls bei einem p-Wert $<0,05$ als signifikant angesehen. Analog wurde bei der Analyse zu einem malignitätssuspekten Befund in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT verfahren. Darüber

hinaus wurde unter Verwendung des PSA-Werts zur Zeit der PET/CT-Untersuchung eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve zur Vorhersagewahrscheinlichkeit eines malignitätssuspekten Befundes in der PET/CT berechnet. Um die Genauigkeit dieses Tests zu ermitteln, wurde die Fläche unter der Kurve, die sogenannte Area Under the Curve (AUC) berechnet. Ein höherer Wert korreliert hierbei mit gesteigerter Güte mit einem Maximalwert von 1. Der Cut-off Wert zur Unterscheidung zwischen positivem und negativem Befund in der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT wurde anhand des Youden Index ermittelt.

Bei einer läsionsbasierten und patientenbasierten Analyse zur Detektion malignitätssuspekter Herde wurde die Detektionsrate der CT mit dem Fusionsbild der PET/CT verglichen. Dabei wurden malignomverdächtige Läsionen in die Organsysteme Prostata, Lymphknoten, Knochen oder Weichteile eingeordnet. Wenn in einem Organsystem mehr als 10 Läsionen detektiert wurden, wurde die maximale Anzahl der Läsionen für dieses Organsystem als 10 gezählt.

In die Auswertung zur Änderung des TNM-Stadiums wurden alle Patienten zur Primärdiagnostik, Patienten ohne initiales TNM-Staging sowie Patienten mit einer Zeitspanne zwischen initialem TNM-Staging und PET/CT größer als sechs Monate ausgeschlossen. Es wurde anhand einer Häufigkeitstabelle untersucht, ob es Lokalrezidive, Änderungen im N-Stadium oder M-Stadium gab.

Bei der Follow-up Bildgebung wurde ein lokaler Erfolg definiert als Verschwinden des Fokus bzw. eindeutige Abnahme des SUVmax. Als Tumorprogress wurden neu detektierte Metastasen gewertet. Der Unterschied zwischen den PSA-Werten wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests bei verbundenen Stichproben durchgeführt. Als signifikant wird ein p-Wert <0,05 angenommen.

Sämtliche Datenanalysen wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics 23 (IBM, Armonk, USA) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Insgesamt wurden 309 ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchungen an unserem Institut zwischen Juli 2013 und März 2015 zum Primär- oder Restaging eines PCa durchgeführt. Von diesen 309 Untersuchungen wurden 239 Untersuchungen bei 209 Patienten in unsere retrospektive Studie eingeschlossen. Bei den 70 ausgeschlossenen Patienten und deren Untersuchungen wurden die bereits im Abschnitt 3.1 (Methodik Patientenpopulation) angegebenen Ausschlusskriterien angewendet. Die Indikation zur ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT bei den eingeschlossenen 239 Untersuchungen waren Primärdiagnostik (n=20), Restaging bei PSA-Anstieg oder Verdacht auf Metastasen in anderen bildgebenden Modalitäten (n=215) sowie Bestrahlungsplanung (n=4). Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 68,4 Jahre (SD 7,3; Median 69 Jahre). Der PSA-Wert zur Zeit der Untersuchung betrug im Mittel 15,3 ng/ml (SD 42,9; Median 3,7 ng/ml; 0,1-480 ng/ml). Der Mittelwert des GSC betrug 7,7 (SD 1,2; Spanne vier bis 10). 184 von 239 waren lokal an der Prostata vorbehandelt, entweder durch RP, RT oder durch Kombination beider Verfahren. 93 von 239 Patienten hatten zur Zeit der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT oder sechs Monate davor eine HAT, dies entspricht einem Anteil von 38,9%. Diese Ergebnisse sind ausführlich in Tab. 3 dargestellt.

Bei 166 von 239 (69,5%) der PET/CT Untersuchungen wurde für die CT Untersuchung Kontrastmittel verwendet. Die Menge des intravenös verabreichten Tracers lag im Median bei 107 MBq (Spanne: 45-179 MBq).

Bei keiner der 239 ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchungen traten klinische oder laborchemisch messbare Nebenwirkungen nach Injektion des radioaktiv markierten Tracers auf.

Tabelle 3: Charakteristika der Studienpatienten

	Alter* (n=239)	PSA-Wert initial** (n=226)	PSA-Wert zur PET/CT ** (n=234)	Gleason Score initial (n=212)	Tracermenge*** (n=234)
Mittelwert	68,4	44,1	15,3	7,7	106,7
SD	7,3	102,2	42,9	1,2	17,0
Median	69	14,0	3,7	8	107
Min - Max	45 - 87	0,8 - 1000,0	0,1 - 480,0	4 – 10	84 – 179

RP vor PET		RT vor PET		HAT zur PET	
Ja	159	ja	110	Ja	93
Nein	80	nein	129	Nein	146

Initiales TNM (n=53 fehlend)

T1 N0 (n=9)	T2 N0 (n=46)	T3a N0 (n=39)	T3b N0 (n=34)	alle T N+ (n=57)
-------------	--------------	---------------	---------------	------------------

* in Jahren; ** in ng/ml; *** in MBq; SD: Standardabweichung; RP: Radikale Prostatektomie; RT: Radiotherapie; HAT: Hormonablativ Therapie

4.2 Einfluss der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT auf das Therapiemanagement

Bei insgesamt 57,7% (138/239) der Untersuchungen beeinflusste das Ergebnis der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT das weitere Therapiemanagement. Bei 42,3% (101/239) hatte die Untersuchung keinen Einfluss auf das Therapiemanagement der Patienten. Bei den 138 Patienten, die durch die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT eine Änderung im weiteren Therapiemanagement hatten, erfolgte dies bei 42,8% (59/138) der Patienten ausschließlich aufgrund der metabolischen Bildinformation. Bei 57,2% (79/138) waren morphologische und metabolische Bildinformationen kongruent, sodass sich kein modalitätsspezifischer Mehrwert ergab (Abb. 3).

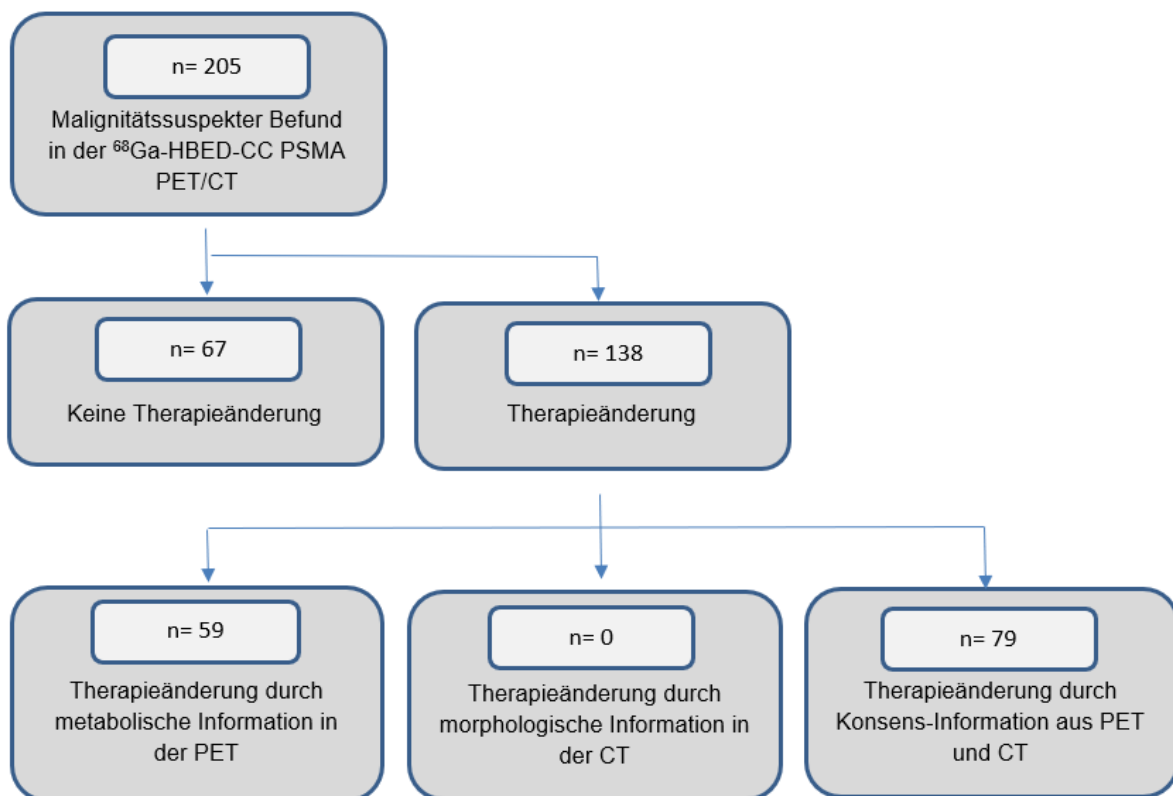


Abbildung 3: Flow-Chart zur Darstellung des Einflusses morphologischer und metabolischer Bildinformationen auf das Therapiemanagement von PCa-Patienten.

Durch die Ergebnisse der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT ergaben sich folgende Änderungen im Therapiemanagement der Patienten: Bei 13 (9,4%) Patienten wurde nach der Untersuchung eine OP durchgeführt, bei drei (2,2%) Patienten wurde ein Lokalrezidiv entfernt und bei 10 (7,2%) Patienten eine LNE der suspekten LK durchgeführt. Bei dem Großteil der Patienten mit Änderung im Therapiemanagement, nämlich bei 81 (58,7%), kam es nach der

⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT zu einer RT. 27 (19,6%) Patienten erhielten eine Salvage RT des Prostatabetts mit oder ohne RT der Lymphabflusswege, davon erhielten acht Patienten zusätzlich eine HAT. Bei 15 (10,9%) Patienten wurde das Bestrahlungsfeld der Salvage RT auf zusätzliche LK-Metastasen erweitert bzw. geboostert. Bei sieben (5,1%) Patienten wurden gezielt einzelne LK radiochirurgisch mittels Cyberknife in unserer Strahlentherapie behandelt. 27 (19,6%) Patienten erhielten eine RT der Knochen, davon bekamen drei eine anschließende HAT. Bei fünf (3,6%) Patienten wurden Weichteilmastasen bzw. nicht-regionäre LK mittels RT behandelt. Insgesamt erhielten 55 (39,9%) der Patienten nach der PET/CT eine medikamentöse Therapie. 33 (23,9%) erhielten eine alleinige HAT und bei acht (5,8%) Patienten wurde eine geplante RT wegen zusätzlicher Metastasen abgesagt und auf eine alleinige palliative HAT umgestellt. Bei drei (2,2%) Patienten mit ausgedehntem Knochenbefall wurde eine Radionuklidtherapie durchgeführt, dabei erhielten zwei (1,5%) Patienten Radium-223 und ein (0,7%) Patient ¹⁷⁷Lu-PSMA als palliatives Behandlungskonzept. Eine ausführliche Übersicht der Therapieänderungen findet sich in Tab 4.

Das Bildbeispiel (Abb. 4) illustriert einen pathologischen Traceruptake paraaortaler Lymphknoten bei einem metastasierten PCa Patienten. Es erfolgte die gezielte Bestrahlung der metastatischen Lymphknoten.

In einer univariaten Regressionsanalyse verschiedener Faktoren auf den Einfluss der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT auf das Therapiemanagement konnte ein signifikanter Einfluss des initialen GSC ($p=0,04$) und der injizierter Tracermenge ($p=0,021$) bestimmt werden. Keinen signifikanten Einfluss auf eine Therapieänderung hatten in der univariaten Berechnung das Alter ($p=0,658$), PSA zur PET/CT ($p=0,907$), HAT (0,648), PSA initial ($p=0,924$) und initialem TNM ($p=0,678$). Die multivariate Analyse ergab für den initialen GSC einen p-Wert von 0,029 und eine OR von 0,761 (95% KI 0,595 – 0,973) und für die injizierte Tracermenge ein p-Wert von 0,44 und eine OR von 1,018 (95% KI 1,001-1,036).

Tabelle 4: Therapieänderungen aufgrund der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT

Neue Therapieform	Änderung	n (%)
Operation	Salvage Operation	3 (2,2%)
	LNE	10 (7,2%)
Bestrahlung	Salvage RT	19 (13,8%)
	Salvage RT + HAT	8 (5,8)
	Cyberknife LK	7 (5,1%)
	Erweiterung Bestrahlungsfeld	15 (10,9%)
	RT Knochen	24 (17,4%)
	RT Knochen + HAT	3 (2,2%)
	RT Weichteile	5 (3,6%)
Medikamentös	HAT	33 (23,9%)
	Absage RT + HAT	8 (5,8%)
	Radionuklidbehandlung	3 (2,2%)

LNE: Lymphonodektomie; LK: Lymphknoten;
RT: Radiotherapie; HAT: Hormonablative Therapie

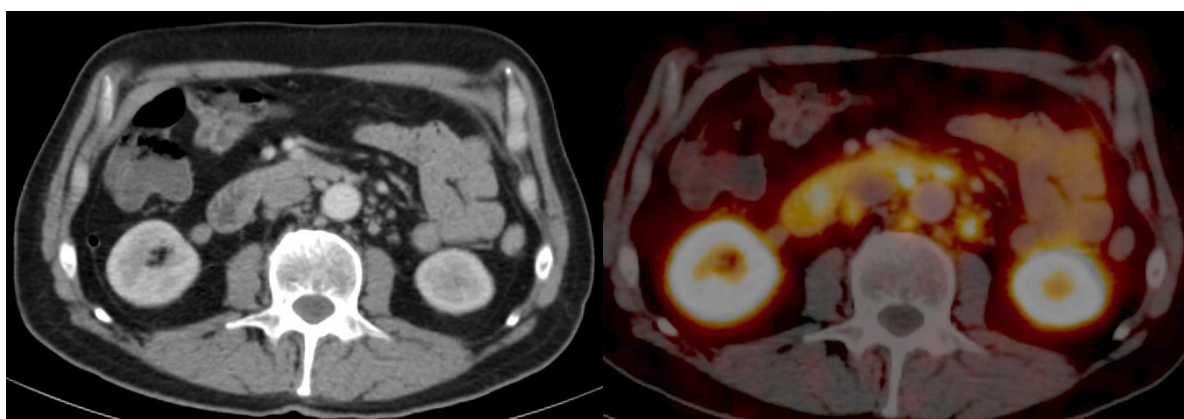


Abbildung 4: Darstellung mehrerer paraaortaler Lymphknotenmetastasen bei einem 75-jährigen PCa-Patienten (Rezidivdiagnostik, Zustand nach RT und HAT), die aufgrund der metabolischen Information in der ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT (rechtes Bild) als eindeutig maligne zu werten sind, nicht aber aufgrund der Morphologie in der KM-CT (linkes Bild). Dieser Progress entwickelte sich unter HAT, es folgte eine Therapieänderung zur RT der metastasierten Lymphknoten.

Die Änderung im Therapiemanagement der Patientengruppe mit sehr niedrigen PSA-Werten von $\leq 0,5$ ng/ml bzw. ≤ 2 ng/ml wurde ebenfalls untersucht. Bei PSA-Werten $\leq 0,5$ ng/ml konnte eine Änderung bei 39,1% (neun/23) festgestellt werden. Bei einem Patienten wurde eine Lymphonodektomie (LNE) durchgeführt, sechs Patienten erhielten eine RT des Beckens oder einzelner LK und bei zwei Patienten wurde eine systemische HAT eingeleitet. Allerdings wurde insgesamt nur bei 13 der 23 (56,5%) Patienten eine Läsion in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT detektiert. In der Patientengruppe mit PSA-Werten ≤ 2 ng/ml wurde das Prozedere bei 48,6% (36/74) geändert. Von diesen 36 Patienten bekamen 13,9% (5/36) eine operative LNE, 75% (27/36) dieser Patienten erhielten eine Bestrahlung des Prostatabetts, der LK oder Knochen und 16,6% (6/36) erhielten eine zusätzliche HAT (Tab. 5).

Tabelle 5: Therapieänderung aufgrund der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT bei Patienten mit PSA-Werten ≤ 2 ng/ml

Intervention	n	n%
LNE	5	13,9%
Cyberknife LK	4	11,1%
Salvage RT	8	22,2%
RT Knochen	7	19,4%
Erweiterung Bestrahlungsfeld	6	16,7%
Salvage RT + HAT	2	5,6%
HAT	2	5,6%
Keine RT + HAT	2	5,6%
Σ	36	100%

LNE: Lymphonodektomie; LK: Lymphknoten;
RT: Radiotherapie; HAT: Hormonablative Therapie

4.3 Deskriptive Datenanalyse

Bei 205 von 239 Untersuchungen (85,8%) wurde mindestens eine malignitätssuspekte Läsion in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT gefunden.

Für sehr niedrige PSA-Werte $\leq 0,2$ ng/ml und $>0,2-0,5$ ng/ml konnten DR für die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT von 55,6% (5/9) bzw. 57,1% (8/14) evaluiert werden. Die DR lag bei 78,3% (18/23) bei Werten von $>0,5-1$ ng/ml, 82,1% (23/28) bei PSA-Werten von $>1-2$ ng/ml, 83,6% (51/61) bei PSA-Werten von $>2-5$ ng/ml, 97,3% (36/37) bei PSA-Werten von $>5-10$ ng/ml und 98,4% (61/62) bei PSA-Werten von >10 ng/ml. Diese Werte sind in Abbildung 5 dargestellt.

Die Wahrscheinlichkeit, einen malignitätssuspekten Befund mittels ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT zu detektieren, lag bei PSA-Werten $\leq 2,0$ ng/ml bei 73,0% (54/74). Bei PSA-Werten >2 ng/ml lag die Detektionsrate bei 92,5% (148/160).

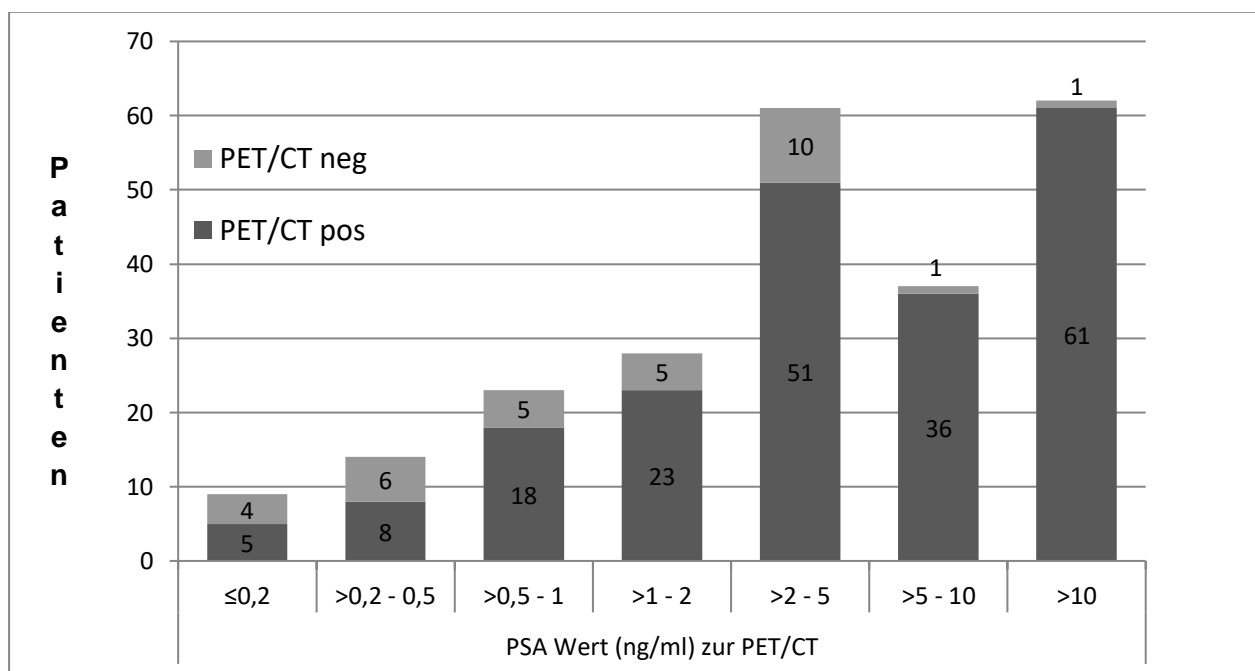


Abbildung 5: Detektionsraten in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT in Relation zum PSA-Wert. Dunkelgrauer Balken: malignitätssuspekter Befund in der PET/CT; hellgrauer Balken: unauffällige PET/CT

Bei einer Analyse der Detektionsraten der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT in Relation zum GSC zeigte sich, dass bei einem GSC von sechs eine 78,2%ige (18/23) Detektionsrate in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT erzielt wurde. Bei einem GSC von sieben waren 82,5% (66/80) der Scans positiv im Sinne von mindestens einem malignitätssuspekten Befund und bei einem GSC von acht zeigten 88,6% (31/35) einen malignitätssuspekten Befund in der ^{68}Ga -HBED-CC

PSMA PET/CT. Bei schlecht differenzierten GSC von neun bzw. 10 wurden Detektionsraten von 92,2% (59/64) bzw. 87,5% (7/8) in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT erreicht. Die Detektionsraten der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT abhängig vom GSC sind in Abbildung 6 dargestellt.

Bei Patienten mit initialem GSC \leq sieben zeigte sich mindestens ein suspekter Befund bei 81,9% (86/105), im Gegensatz zu Patienten mit einem initialem GSC \geq acht, bei denen eine positive ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT bei 90,6% (97/107) der Patienten vorlag. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen zeigte jedoch keine Signifikanz ($p=0,064$).

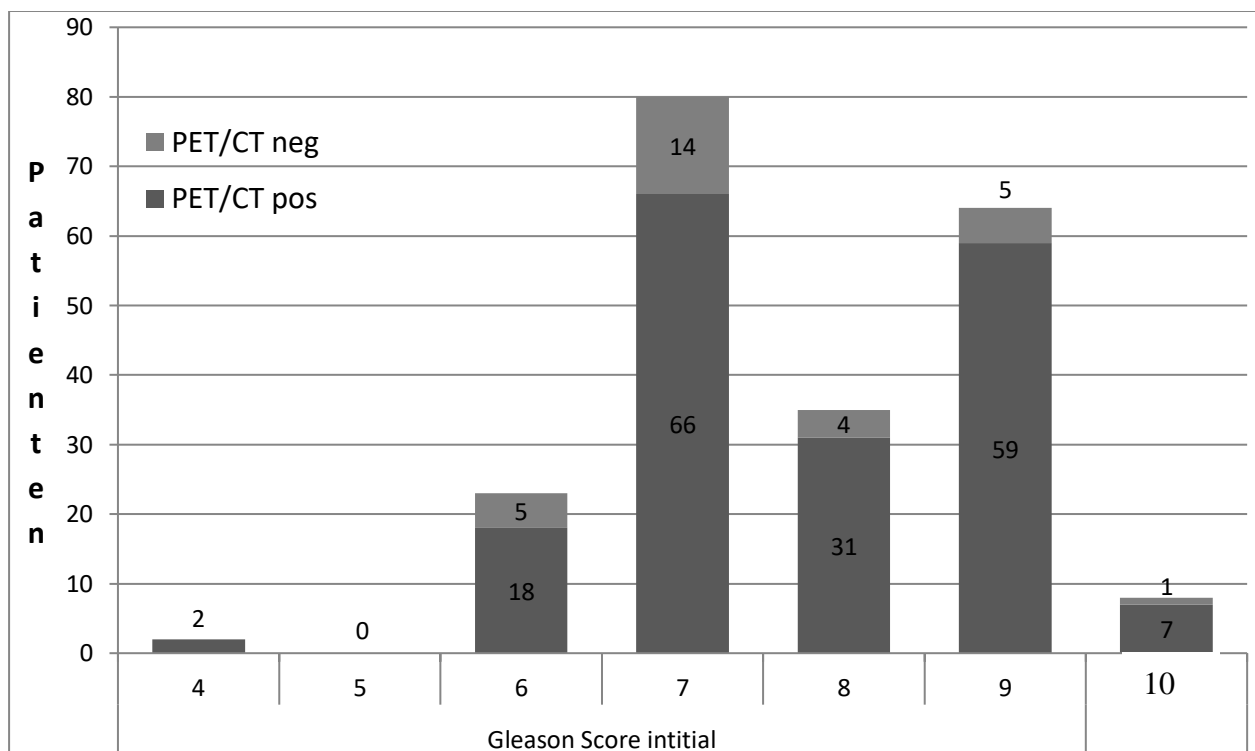


Abbildung 6: Detektion eines malignitätssuspekten Befundes in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT in Abhängigkeit vom Gleason Score. Dunkelgrauer Balken: malignitätssuspekter Befund in der PET/CT; hellgrauer Balken: unauffällige PET/CT

Bei Patienten mit malignitätssuspektem Befund in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT war der mittlere PSA-Wert mit 17,41 ng/ml zur Zeit der Untersuchung signifikant höher als bei Patienten mit negativem ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT (2,04 ng/ml) ($p<0,001$; Tab. 5).

Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der malignitätssuspekten Befunde in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT hinsichtlich des Alters und des initialen GSC der Studienpatienten (Tab. 6).

Die patientenbasierte ROC-Analyse für die Variable PSA-Wert zur Vorhersage eines malignitätssuspekten Befundes in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT ergab eine AUC von 0,785 (95% KI 0,709 – 0,862), bei einem PSA-cut-off-Wert von 2,12 ng/ml (Abb. 7).

Bei 205 ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchungen mit malignitätssuspekter Läsion fanden sich in 41% der Untersuchungen lokoregionäre malignitätssuspekte Befunde in Prostata und/oder regionären LK. Bei 21% wurde eine ausschließliche Fernmetastasierung festgestellt und bei 38% lagen sowohl regionale als auch Fernmetastasen vor (Tab. 7).

Tabelle 6: PSA-Werte, Gleason Score und Alter der Patienten mit pathologischem und unauffälligem Befund in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT

	pathologische PET/CT	unauffällige PET/CT	p-Wert
PSA* zur PET (in ng/ml)	17,41 ± 45,85	2,04 ± 2,80	<0,001
Gleason Score	7,80 ± 1,17	7,41 ± 1,09	0,066
Alter (in Jahren)	68,35 ± 7,35	69,00 ± 7,00	0,62

*prostataspezifisches Antigen

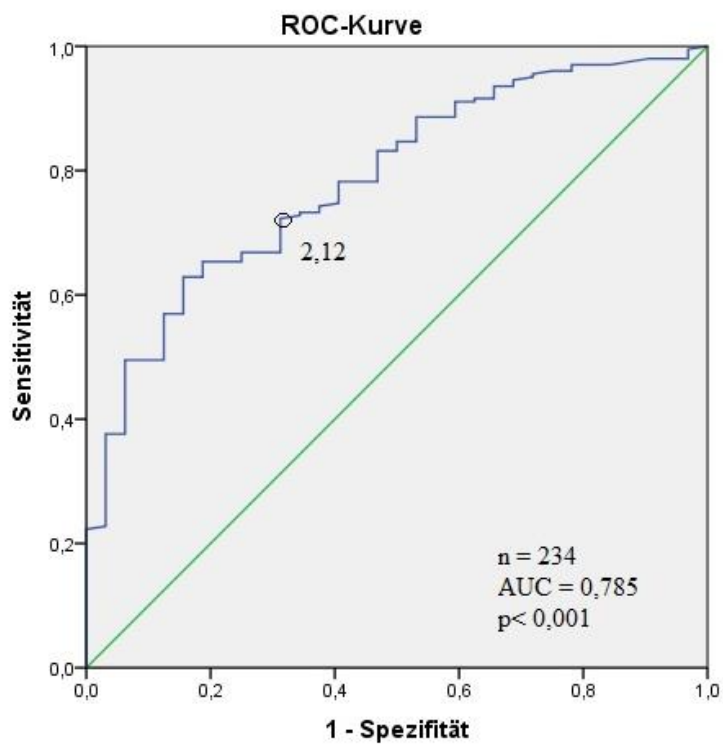


Abbildung 7: Graphische Darstellung der ROC-Kurve (blau), der AUC und des optimalen cut-off Wertes für PSA zur Unterscheidung maligner und benigner Befunde in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT

Tabelle 7: Lokalisation der suspekten Befunde in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT

Region	n	n in %
Primarius in der Prostataloge	23	9,6%
Lokalrezidiv in der Prostataloge	54	22,6%
Lymphatisches System		
lokoregionär	113	47,3%
nicht-regionär	65	27,2%
Ossäres System	71	29,7%
Weichteile	5	2,1%

4.4 Evaluation potenzieller Einflussfaktoren auf malignitätssuspekte Befunde in der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT

In der Multivariatanalyse gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen malignitätssuspektem Befund in der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT und den folgenden Parametern: PSA-Wert zum Zeitpunkt der PET/CT und der initiale GSC (zum Zeitpunkt der Diagnosestellung). Die Odds Ratio (OR) beträgt 1,583 pro Steigerung des PSA-Werts um 1ng/ml sowie 1,698 pro Anstieg des initialen GSC um eine Stufe. Eine HAT hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss (p=0,259) auf ein malignitätssuspekten Befund in der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT (Tab. 8).

In diesem Patientenkollektiv konnte bei 91,4% (85/93) der Patienten unter HAT mindestens eine Läsion detektiert werden; bei Patienten ohne HAT waren es 82,2% (120/146). Es muss jedoch angemerkt werden, dass Patienten mit HAT einen höheren PSA-Wert hatten als Patienten ohne HAT (23,27 ± 63,86 vs. 10,51 ± 21,25 ng/ml). In Anbetracht dessen war ein statistisch signifikanter Zusammenhang einer HAT auf die Detektion malignitätssuspekter Läsionen in der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchung festzustellen (p=0,047), der jedoch vermutlich durch die höheren PSA-Werte in der HAT-Gruppe beeinflusst wurde.

Nicht signifikant in der Univariatanalyse waren GSC (p=0,101) und HAT zur Zeit der PET/CT (p=0,052). Es konnte hingegen ein starker Zusammenhang von PSA zur PET und malignitätssuspektem Befund Ergebnis in der Untersuchung gezeigt werden (p=0,002).

Für die Parameter Alter (p=0,628), initialer PSA (p=0,277) und initialem TNM Stadium (p=0,976) konnte mittels univariater Regressionsanalyse kein signifikanter Zusammenhang für einen malignitätssuspekten Befund in der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT gezeigt werden.

Tabelle 8: Potentielle Einflussfaktoren auf malignitätssuspekte ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT Befunde (Multivariatanalyse)

	p-Wert	OR	95% KI	
			Unterer	Oberer
GSC initial	0,021	1,698	1,083	2,661
HAT	0,259	1,820	0,644	5,145
PSA-Wert zur PET/CT (in ng/ml)	<0,001	1,583	1,214	2,065

GSC: Gleason Score; HAT: Hormonablativ Therapie; PSA: Prostataspezifisches Antigen; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

4.5 Korrektur der TNM Klassifikation aufgrund des ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Befundes

Der Einfluss des ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Befundes auf das TNM Stadium der Patienten konnte lediglich an einer Untergruppe der Studienpatienten durchgeführt werden.

Ausgeschlossen hiervon waren alle Patienten zur Primärdiagnostik (n=20), Patienten ohne initiales TNM-Staging (n=45) sowie Patienten mit einer Zeitspanne größer als 6 Monate (n=141) zwischen initialem TNM-Staging und PET/CT. Nach Anwendung dieser Ausschlusskriterien konnten 33 Patienten als Untergruppe dieser Analyse zugeführt werden.

Bei insgesamt 23/33 (69,7%) der Patienten wurde das TNM-Stadium aufgrund der Bildinformation aus der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT geändert. Zwei/33 (6,1%) der Patienten hatten ein Lokalrezidiv, bei 5/33 (15,1%) der Patienten wurde das N-Stadium von N0 zu N1 geändert, fünf/33 (15,1%) wurden von M0 zu M1a hochgestuft, neun/33 (27,3%) wurden von M0 zu M1b geändert und zwei/33 (6,1%) hatten Fernmetastasen und wurden daher von M0 zu M1c hochgestuft (Abb. 8). Die mittlere Zeitspanne zwischen initialem TNM und dem Restaging mittels ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT betrug drei Monate (SD: 1,8; Median: 3; Spanne: 0-6 Monate).

Von den 10/33 (30,3%) der Patienten ohne Änderung im TNM-Stadium hatten vier/10 (40,0%) keine malignitätssuspekte Läsion in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT.

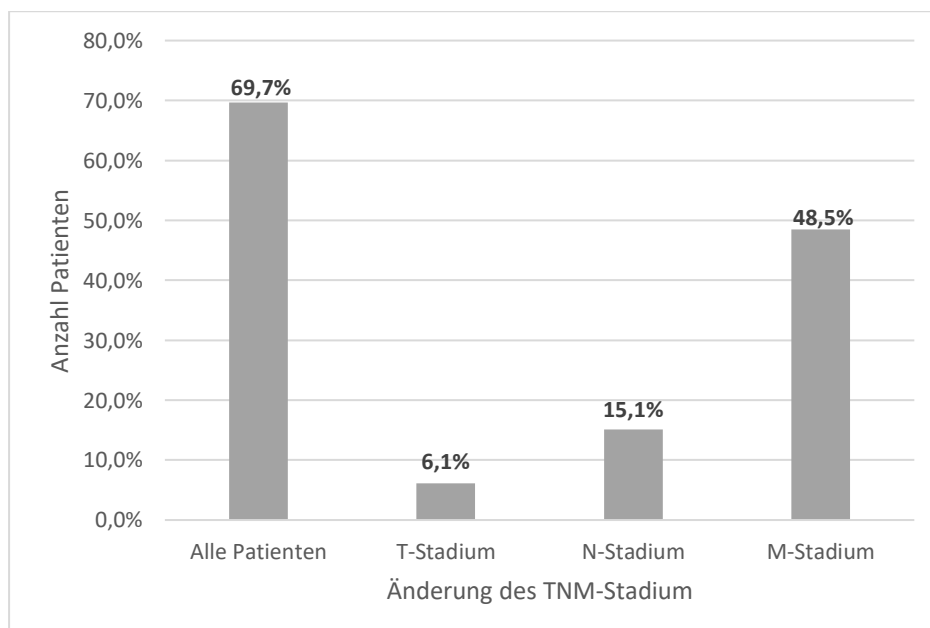


Abbildung 8: Änderung der TNM-Klassifikation gemäß Restaging mittels ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT

4.6 Vergleich der Bildinformationen aus ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT und CT

Bei den 239 Untersuchungen im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 879 malignitätssuspekte Läsionen in der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT detektiert. Im Vergleich dazu wurden 579 Läsionen in den CT Untersuchungen als maligne gewertet. Daraus ergibt sich eine läsionsbasierte Detektionsrate von 63,6% für die CT ($p < 0,001$) verglichen mit der Fusionsbildgebung der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT.

In der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT wurden 77 malignitätssuspekte Läsionen in der Prostata (8,8%), 460 LK-Metastasen (52,3%), 323 Knochenmetastasen (36,7%) und 29 Weichteilmetastasen (2,2%) detektiert. Von den 323 metastasensuspekten ossären Läsionen im Fusionsbild konnten lediglich 45 Läsionen allein aufgrund morphologischer Malignitätskriterien in der CT detektiert werden. Als sklerosierte Metastasen nahmen diese keinen radioaktiven Tracer auf. In der CT konnten von den Läsionen in der Prostata 14,3% (11/77) detektiert werden, von den LK- Metastasen 61,5% (283/460), von den Knochenmetastasen 76,8% (248/323) und 89,5% (17/19) der Weichteilmetastasen.

In einer patientenbasierten Auswertung konnte für die CT im Vergleich zur ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT eine Detektionsrate von 65,2% (132/205) ($p < 0,001$) ermittelt werden. Bei 14,3% (11/77) der Patienten konnte ein Lokalfokus oder –rezidiv in der CT detektiert werden. In der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT hatten 138 Patienten LK-Metastasen. Davon wurden in der CT 64,5% (89/138) als metastasensuspekte LK gewertet. 29,7% (71/239) der Patienten hatten Knochenmetastasen. In der CT hatten 81,7% (58/71) der Patienten mindestens eine metastasensuspekte ossäre Läsion. Unter den Weichteilmetastasen konnten 60% (drei/fünf) der metabolisch metastasensuspekten Läsionen ebenfalls in der CT gefunden werden. Hierbei handelte es sich um pulmonale Metastasen. Weitere Metastasierung in Leber und Hoden konnten CT-morphologisch nicht kongruent detektiert werden.

4.7 Ergebnisse der Primärdiagnostik mittels ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT

Insgesamt wurden 20 Patienten mittels ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT als Primärdiagnostikum untersucht. Das mittlere Alter der Patienten betrug 68,5 Jahre. Der initiale PSA-Wert vor der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT lag bei 50,5 ng/ml (SD 53,3; Min–Max 5,0-219,0 ng/ml) und der GSC bei 7,8 (SD 1,2; Min-Max 6-10). Zum Zeitpunkt der Untersuchung bekamen fünf/20 (25%) der Patienten eine HAT (Tab. 9)

Tabelle 9: Tabellarische Übersicht der klinischen Patienteninformationen, die sich mittels ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT dem Primärstaging unterzogen

	Alter* (n=20)	PSA-Wert initial** (n=20)	GSC initial (n=17)	Tracer*** (n=17)	HAT zur PET
Mittelwert	68,5	50,5	7,8	109,2	ja 5
SD	6,5	53,3	1,2	13,8	nein 15
Median	69	40	8	113	
Min-Max	57-80	5,0-219	6-10	79-138	

*in Jahren **in ng/ml ***in MBq; GSC: Gleason Score; HAT: Hormonablative Therapie; SD: Standardabweichung

Insgesamt konnten in der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT zur Primärdiagnostik bei 20 Patienten 18 innerprostatische Läsionen detektiert werden. Außerdem wurden bei 10 Patienten 24 lokoregionäre LK-Metastasen und vier nicht lokoregionäre LK-Metastasen im Stadium M1a gefunden. Bei drei Patienten wurde jeweils eine Knochenmetastase gefunden. Davon war diese bei einem Patienten sklerosiert und nur in der CT aufgefallen, da sie keinen Traceruptake in der PET zeigte (Tab. 10). Der entsprechende Patient hatte sich noch keiner Therapie des PCa unterzogen.

Bei zwei Patienten (10%) konnte kein Primarius oder sonstige PCa-verdächtigen Läsionen gefunden werden. Bei einem Patienten (ID 4) war zudem die vorherige Stanzbiopsie negativ. Bei einem Patienten (ID18) war die Biopsie positiv, in der PET/CT wurde allerdings keine Läsion gefunden, davor wurde allerdings eine HAT begonnen. Bei einem Patienten (ID 6) wurde eine malignitätssuspekte Läsion in der Prostata detektiert, diese ließ sich in einer anschließenden Stanzbiopsie mit multiplen Probenentnahmen nicht bestätigen.

Bei 40% (acht/20) der Patienten gab es eine Änderung des TNM-Stadiums aufgrund der Bildinformation aus der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT im Vergleich zu den Voruntersuchungen (Biopsie, TRUS, radiologische Bildgebung), die das initiale Staging definiert hatten. Bei zwei Patienten wurde der Befund von N0 auf N1 hochgestuft; bei drei Patienten von N0M0 auf N1M1a. Bei einem Patienten änderte sich das Stadium von N0M0 auf N1M1b und bei zwei Patienten wurde durch die Detektion von Knochenmetastasen das TNM-Stadium von M0 auf M1b geändert. Außerdem wurde bei 40% (acht/20) der Patienten das ursprünglich geplante Therapiemanagement durch die Ergebnisse der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT verändert. Bei drei von acht Patienten (37,5%) führte die metabolische Information der ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT zur Änderung und bei den übrigen fünf von acht (62,5%)

Patienten führten sowohl die metabolische als auch die morphologische Information im Konsens zur Änderung des Therapiemanagements. Zwei Patienten erhielten eine primäre RT der Prostata, zwei Patienten bekamen eine primäre RT und zusätzlich eine HAT, bei einem Patienten wurde eine Knochenmetastase mittels Cyberknife bestrahlt und drei Patienten erhielten eine HAT (Tab. 10). Abbildung 9 zeigt den diagnostischen Mehrgewinn der Metabolik in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchung gegenüber der CT.

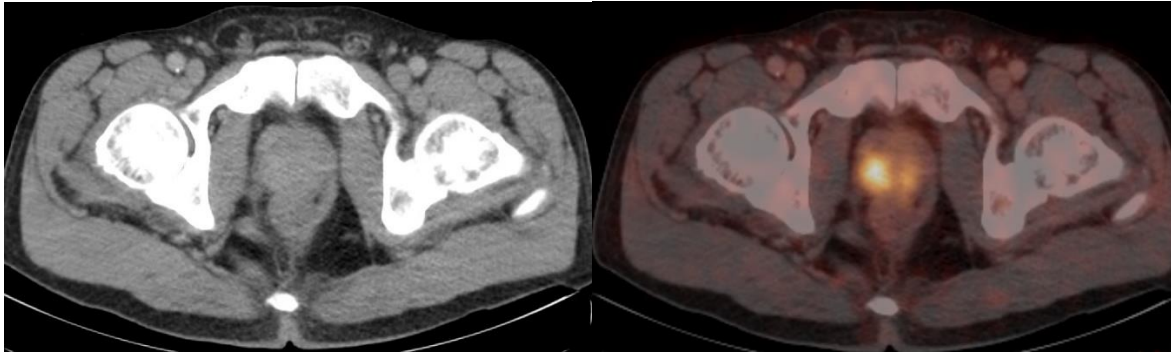


Abbildung 9: ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC PET/CT (rechtes Bild) zur Primärdiagnostik eines 56-jährigen PCa-Patienten (PSA-Wert = 64ng/ml, GSC = 7, TNM: cT2c cN1 M0) mit Darstellung von zwei Tumorläsionen in der Prostata, die aufgrund der Metabolik der Fusionsbildgebung nicht aber aufgrund der CT Morphologie (linkes Bild) erkennbar sind. HAT und RT der Prostataloge und Lymphabflusswege folgten.

Tabelle 10: Patienten zur Primärdiagnostik

ID	PSA	GSC	TNM initial	TNM final	Therapie nach ⁶⁸ Ga-HBED-CC PSMA PET/CT	Primarius	LK	Ossär
1	64,0	7	T2c N0 M0	T2c N1 M0	RT + HAT	ja	1	-
2	55,0	9	T1c N0 M0	T3a N1 M1a	RT	ja	3	-
3	7,1	6	T2a N1 M0	T2a N1 M0	keine weitere	ja	1	-
4	14,0	-	-	-	keine weitere	-	-	-
5	10,0	-	T1c N0M1b	T1c N0 M1b	RT	ja	-	1
6	10,0	-	-	-	keine weitere	ja	-	-
7	5,0	7	T3b N0 M0	T3b N0 M0	RPTX	ja	-	-
8	45,0	7	T2c N0 M0	T2c N0 M0	RPTX	ja	-	-
9	104,3	7	T3b N0 M0	T3b N1 M1b	HAT	ja	4	1
10	65,3	7	T3b N1M1a	T3b N1 M1b	RPTX + Cyberknife	ja	2	1
11	9,3	7	T2a N0 M0	T2a N0 M0	RT	ja	-	-
12	30,0	6	T2a N0 M0	T2a N0 M0	HAT	ja	-	-
13	219,0	9	T3 N1 M0	T3 N1 M0	RT	ja	2	-
14	58,0	9	T1c N0 M0	T1c N1 M1a	HAT	ja	6	-
15	53,4	10	T3b N1 M0	T3b N1 M1a	RPTX + HAT	ja	8	-
16	35,0	8	T2c N0 M0	T2c N0 M0	keine weitere	ja	-	-
17	6,8	9	T3a N1 M0	T3a N1 M0	RPTX	ja	1	-
18	129,0	8	T1c N0 M0	T1c N0 M0	RT	-	-	-
19	5,0	8	T2a N0 M0	T2a N0 M0	RT + HAT	ja	-	-
20	85,0	9	T3b N1 M0	T3b N1 M0	RPTX	ja	-	-

RT: Radiotherapie; HAT: Hormonablative Therapie; RPTX: Radikale Prostatektomie; LK: Lymphknoten

5 Diskussion

Als vielversprechender neuer Tracer in der funktionellen Bildgebung des PCa gilt ^{68}Ga -HBED-CC PSMA, ein tumorspezifischer Tracer, der gemäß der aktuellen Literatur, die Diagnostik des PCa entscheidend verbessern kann (52, 53, 93-95). Ziel der vorliegenden Arbeit war die Validierung der Hypothese, dass die metabolische Information der PET/CT unter Verwendung des neuen PCa spezifischen Tracers ^{68}Ga -HBED-CC PSMA einen wesentlichen Einfluss auf das Therapiemanagement der Patienten mit PCa hat und die Diagnostik im Vergleich zur morphologischen CT wesentlich verbessert. Entsprechend wurde mittels retrospektiv durchgeführtem Konsensusreading der Mehrwert der metabolischen Bildinformation unter Anwendung der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT im Vergleich zur morphologischen Bildinformation der CT evaluiert. Darüber hinaus wurde die diagnostische Wertigkeit der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT und ihr Einfluss auf das TNM-Stadium von PCa-Patienten bewertet.

5.1 Vergleichende Diskussion der Studienergebnisse mit der aktuellen Literatur

In der vorliegenden Arbeit konnte ein Einfluss auf das Therapiemanagement der PCa Patienten in 57,7% der Fälle durch die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT gezeigt werden. Dieses Ergebnis soll im Folgenden in die aktuelle Literatur eingeordnet und diskutiert werden. Nach Diskussion dieser Studienergebnisse folgt die Diskussion der sekundär evaluierten Ergebnisse. Gefolgt von der kritischen Betrachtung der Studienlimitationen und ein Ausblick potenzieller Entwicklungen der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT.

Therapiemanagement

Bei insgesamt 57,7% (138/239) der Untersuchungen führte das Ergebnis der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT zu einer Änderung des Therapiemanagements des PCa. Von den 138 Patienten, bei denen die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT das weitere Therapiemanagement änderte, hatte bei 42,8% ausschließlich die metabolische Information der PET den Ausschlag zur Therapieänderung gegeben. Bei 57,2% der Patienten stimmten morphologische und metabolische Information überein, sodass beide Modalitäten zur Änderung der Therapie beitrugen. Bei keinem Patienten hatte die alleinige CT-morphologische Information einen Einfluss auf das Therapiemanagement. Dass die CT einen niedrigen Einfluss auf das Therapiemanagement hat, könnte mit der aus der Literatur bekannten geringeren Sensitivität bei

Rezidiven und Metastasen des PCa erklärbar sein(31). Bei den Patienten von Eiber et al. z.B. zeigten nur 1,2% der Patienten malignitätssuspekte Läsionen in der CT allein (94). Sterzing et al. konnten in ihrer Studie eine Therapieänderung bei 50,6% der Patienten erreichen (100). Anders als bei Sterzing limitierten wir uns in dieser Arbeit nicht nur auf eine Änderung des Bestrahlungsplans, sondern schlossen sämtliche verfügbaren Therapieoptionen der Patienten ein. So wurde beispielsweise bei 9,8% (13/138) unserer Patienten eine OP durchgeführt, bei 58,7% (81/138) der Bestrahlungsplan geändert und bei 39,9% (55/138) eine medikamentöse Therapie begonnen. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass bei einigen Patienten der vorliegenden Arbeit ein sehr individuelles Therapiekonzept im Anschluss an die PET/CT durchgeführt wurde. Bei sieben Patienten wurden einzelne Lymphknotenmetasen, bei neun Patienten einzelne Knochenmetastasen und bei einem eine singuläre Lungenmetastase gezielt radiochirurgisch mittels Cyberknife behandelt. Ein großer Vorteil dabei ist die punktuell hohe Dosis auf den malignen Herd bei erheblich weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu einer RT der Lymphabflusswege. Doch solch ein Behandlungskonzept sollte bis dato als Heilversuch mit noch unklaren Auswirkungen auf Heilungs- oder Überlebensraten der Patienten gesehen werden.

Gerade bei Patienten mit oligometastasiertem PCA ist es wichtig, möglichst alle Läsionen zu detektieren, um keine systemische Therapie zu verzögern. So wurde bei acht Patienten (5,9%) dieser Kohorte eine geplante RT aufgrund von Metastasierung zugunsten einer palliativen HAT umgestellt. In der Kohorte von Sterzing et al. wurden sogar bei 13,8% der Patienten die RT zugunsten einer HAT abgesagt (100). Dieser höhere Prozentsatz ist vor allem auf methodische Unterschiede der beiden Studien zurückzuführen, denn in der Arbeit von Sterzing et al. waren alle Patienten zur RT vorgesehen (100).

In einer mit der vorliegenden Arbeit vergleichbaren australischen Studie hatten 53,3% der Patienten eine Änderung im Therapiemanagement aufgrund der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT (104). Dieses Studienergebnis entspricht dem der hier vorliegenden Arbeit mit einem Einfluss auf das Therapiemanagement der PCa Patienten bei 57,7% der Patienten. Interessant ist bei der vergleichenden Studienbetrachtung, dass 50% der Patienten vor der PET/CT in der australischen Studie nur eine Observation, im Sinne einer AS als Therapiemanagement hatten, wobei sich dieser Wert auf 18,5% nach der PET/CT senkte (104).

Auch in der diagnostisch herausfordernden Gruppe der sehr niedrigen PSA-Werte hatte die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT in vorliegender Arbeit einen maßgeblichen Einfluss. Eine Therapieänderung konnte bei 39,1% bzw. 48,6% der Patienten mit PSA-Werten $\leq 0,5$ bzw. ≤ 2 ng/ml gezeigt werden. Gerade diese Patientengruppe mit niedrigen PSA-Werten scheint von der

hohen Detektionsrate der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT und der damit früheren und gezielteren Therapie zu profitieren. In der Literatur konnte gezeigt werden, dass eine Salvage Therapie am effektivsten bei geringen PSA-Werten ist und mit jedem Anstieg des PSA-Wertes um 0,1 ng/ml das Risiko eines Rezidivs um 2,6% steigt (105). Theoretisch sollte sich ebenfalls bei frühzeitigem operativen und/oder systemischen Therapiebeginn das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben erhöhen. Hier fehlen jedoch noch Studiendaten, ob eine frühere Therapie auch zu mehr Lebensqualität oder längerem Überleben führt.

Detektionsrate

In dieser Studie konnte bei 85,8% (205/239) der Untersuchungen zur Primär- oder Rezidivdiagnostik mindestens eine suspekte Läsion in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT gefunden werden. Anders als bei cholinbasierten Tracer lassen sich mit der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT auch bei niedrigen PSA-Werten hohe Detektionsraten feststellen. So wurden für PSA-Werte von $\leq 0,2$ ng/ml; $>0,2$ - $0,5$ ng/ml; $>0,5$ - 1 ng/ml; >1 - 2 ng/ml, >2 ng/ml DR von 55,6%; 57,1%; 78,3%; 82,1% und 92% in der vorliegenden Studie ermittelt. Verglichen mit anderen retrospektiven Studien mit vergleichbarer Methodik konnten wir ähnliche Ergebnisse erzielen und diese somit bestätigen. Eiber et al. z.B. ermittelte bei Patienten zur Rezidivdiagnostik nach RP eine DR von 89,5% (94). Unterteilt nach PSA-Werten von: 0,2 bis $<0,5$ ng/ml; 0,5 bis <1 ng/ml; 1 bis <2 ng/ml und ≥ 2 ng/ml ergaben sich bei Eiber et al. DR von 57,9%, 72,7%, 93,0% und 96,8% (94). Patienten mit einem PSA-Wert $<0,2$ ng/ml wurden nicht eingeschlossen (94). Afshar-Oromieh et al. zeigten in einem gemischten Kollektiv von Patienten zur Primär- und Rezidivdiagnostik des PCa eine nur unwesentlich geringere Detektionsrate von 82,8% (93). Die DR stratifiziert nach PSA-Werten von 47,1%, 50%, 53,8%, 71,8% und 92,3% bei PSA-Werten $\leq 0,2$ ng/ml; $0,2$ - $\leq 0,5$ ng/ml; $0,51$ - ≤ 1 ng/ml; $1,1$ - $\leq 2,0$ ng/ml und >2 ng/ml konnten hierbei ermittelt werden (93). Anders als in dieser Arbeit lagen bei 42 Patienten histologische Sicherungen der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Ergebnisse vor, woraus sich eine läsionsbasierte Sensitivität von 76,6% und eine Spezifität von 100% ergab (93). Im Vergleich zu van Leeuwen et al., die Detektionsraten bei Patienten mit biochemischem Rezidiv und PSA-Werten zwischen $0,05$ - <1 ng/ml untersuchten, fallen unsere Werte besser aus. So publizierten van Leeuwen et al. DR von 8% für PSA-Werte von $0,05$ - $0,09$ ng/ml; 23% DR für PSA-Werte von $0,1$ - $0,19$ ng/ml; 58% DR für PSA-Werte von $0,2$ - $0,29$ ng/ml; 36% DR für PSA-Werte von $0,3$ - $0,49$ ng/ml und 57% DR für PSA-Werte von $0,5$ - $0,99$ ng/ml für die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT (99). Bezieht man jedoch auch die wahrscheinlich positiven Läsionen in die Studienergebnisse von van Leeuwen et al. mit ein, erhält man Detektionsraten für die ^{68}Ga -

HBED-CC PSMA PET/CT von 50% für PSA-Werte <0,2 ng/ml; 71% für PSA-Werte 0,2-0,29 ng/ml; 60% für PSA-Werte 0,3-0,49 ng/ml und 57% für PSA-Werte von 0,5-0,99 ng/ml (99). Diese DR sind mit den DR unserer Arbeit vergleichbar.

Die Studienergebnisse dieser Arbeit zeigen übereinstimmend mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur, dass die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT zur Diagnostik des PCa eine gute Detektionsrate aufweist (94, 98, 106, 107). Als besonders vorteilhaft muss die hohe Detektionsrate der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT vor allem bei niedrigen PSA-Werten bei vergleichender Betrachtung gegenüber cholinbasierten Tracern gesehen werden (53, 99, 108, 109).

Einflussfaktoren

In der Multivariatanalyse konnte ein signifikanter Einfluss ($p < 0,001$) zwischen malignitätssuspektem Befund in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT und steigenden PSA-Werten festgestellt werden. Dies erscheint insofern nicht verwunderlich, da steigende PSA-Werte mit einem Progress des PCa verbunden sind. Andere Arbeiten, die Einflussfaktoren untersuchten, konnten ebenfalls einen hochsignifikanten Effekt steigender PSA-Werte auf die Detektionsraten eines malignen Befundes in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT zeigen (93, 94, 110). Es bleibt jedoch offen, warum nicht alle Patienten mit steigenden PSA-Werten einen malignitätssuspekten Befund in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT haben, da das PCa und dessen Metastasen eine hohe PSMA Expression zeigen (82, 88, 93, 94). Mögliche Erklärungen dafür könnten die Unterschiedlichkeit der individuellen Tumorerkrankung, eine Entdifferenzierung des PCa oder eine allenfalls geringe PSMA Expression wie beim neuroendokrinen PCa sein. Andererseits können auch technische Limitationen wie Überstrahlungsartefakte anderer PSMA aufnehmender Strukturen (Harnblase, Ureter, Dünndarm, Leber) oder kleine Läsionen, die das Auflösungsvermögen der PET/CT unterschreiten, in Frage kommen.

In dieser Studie konnte außerdem ein signifikanter Einfluss des initialen GSC auf einen malignitätssuspekten Befund in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT festgestellt werden. Der Vergleich mit der vorhandenen Literatur ergibt teilweise widersprüchliche Ergebnisse. So berichten Eiber et al. von höheren DR bei Patienten mit $\text{GSC} \geq \text{acht}$ versus $\leq \text{sieben}$, dagegen konnten Afshar-Oromieh et al. und Verburg et al. keinen signifikanten Einfluss des GSC nachweisen (93, 94, 110). Da hier, anders als in dieser Studie der GSC nicht kontinuierlich, sondern gruppiert verglichen wurde, erscheint ein Vergleich und Interpretation mit diesen Studien bei unterschiedlicher Methodik schwierig. In vitro Studien, die eine positive Korrelation

zwischen höherem GSC und vermehrter PSMA-Expression zeigen, scheinen unsere Studienergebnisse zu stützen (88). Dennoch bedarf es weiterer Untersuchungen dieses Risikofaktors.

Inwiefern eine HAT einen Einfluss auf einen malignitätssuspekten Befund in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT hat, bleibt ebenfalls unklar. Es konnte in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Zusammenhang in der Univariateanalyse, allerdings ohne Bestätigung in der Multivariateanalyse, gezeigt werden. Zwar hatten Patienten mit HAT in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT eine höhere DR für einen malignitätssuspekten Befund, aber auch einen höheren PSA-Wert (23,3 vs. 10,5 ng/ml). Es ist nicht auszuschließen, dass dies ein Verzerrungsfaktor ist, zumal eine HAT häufig bei Patienten mit Rezidiven, fortgeschrittener Krankheit und entsprechend hohen PSA-Werten eingesetzt wird. Des Weiteren scheinen Androgene die PSMA-Expression im Sinne einer Suppression zu beeinflussen, durch eine HAT dagegen findet eine Steigerung der PSMA-Expression statt (82, 89). Da dieser Zusammenhang noch nicht vollständig verstanden ist, sind weitere Studien zur Evaluation der Auswirkung einer HAT auf Diagnostik und Therapie notwendig.

Keinen signifikanten Einfluss auf einen malignitätssuspekten Befund in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT konnte für die Variablen Alter, die injizierte Tracermenge und das initiale TNM-Stadium der Patienten gezeigt werden.

In der Literatur konnte ein Einfluss der PSA-Verdopplungszeit auf malignitätssuspekte Befunde nachgewiesen werden (110, 111). Dieser Zusammenhang scheint erklärbar, da eine kurze PSA-Verdopplungszeit auf eine höhere Aggressivität des Tumors und auf einen Progress hindeutet (112). Aufgrund fehlender Patientendaten wurde diese Variable in dieser Arbeit nicht untersucht. Nichtsdestotrotz konnte dieser Zusammenhang nicht in anderen Studien bestätigt werden (93, 94).

TNM

Bei den zur TNM-Analyse eingeschlossen 33 Patienten wurde bei 69,7% das initiale TNM-Stadium geändert. Bei insgesamt 6,1% der Patienten zeigte sich ein Lokalrezidiv, bei 15,1% wurden aufgrund von lokoregionären LK-Metastasen die TNM-Klassifikation von N0 zu N1 geändert, bei 15,1% wurde von M0 zu M1a hochgestuft, bei 27,3% wurden wegen neu detektierter Knochenmetastasen von M0 zu M1b die TNM-Klassifikation geändert und 6,1% der Patienten hatten Fernmetastasen und wurden daher von M0 zu M1c umgeändert. Im Vergleich zu unseren Studienergebnissen berichten Sterzing et al. von einer Änderung im TNM Stadium bei 50,6% der Patienten nach der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchung (100). In einer

kleinen Kohorte mit 15 Patienten berichten Dewes et al. von einer Änderung des TNM-Stadiums bei 53,3% der Patienten (101). Unsere Ergebnisse zu den Änderungen des TNM-Stadiums durch ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchung liegen mit 69,7% höher als die der eben genannten Vergleichsstudien aus der Literatur. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Tumorprogress und Metastasierung zu verringern, schlossen wir zur Analyse nur Patienten ein, bei denen der maximale Zeitabstand zwischen initialem TNM-Stadium und ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchung maximal sechs Monaten betrug. Limitierend für die vorliegende Studie ist die unklare Zuordbarkeit des Einflusses bei der Änderung der TNM-Klassifikation durch die verbesserte Diagnostik der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT oder eines potentiellen Tumorprogresses erreicht wird.

Primarius

In der Subgruppe unserer Kohorte zur Primärdiagnostik beim PCa konnte bei 90% (18/20) eine malignitätssuspekte Läsion in der Prostata detektiert werden. Arbeiten anderer Autoren konnten ebenfalls Sensitivitäten von 90% bis 96% zur Primariusdetektion erreichen (96, 113, 114). Diese Ergebnisse lassen sich mit der Spezifität des Tracers ^{68}Ga -HBED-CC PSMA erklären, welcher de facto in fast allen PCa Zellen überexprimiert wird (82, 88). Offen bleibt jedoch die Frage, warum nicht bei allen Patienten mit PCa der Primarius mittels ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT detektiert wurde. Dies könnte damit erklärt werden, dass die Primärtumoren des PCa teilweise sehr heterogen sind, und manche Primarien allenfalls eine sehr diskrete PSMA-Expression aufweisen (87). Dies müsste folglich auch zu einer geringeren Bindung des Tracers mit geringem SUVmax in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT führen. PCa-Patienten haben oft gleichzeitig auch eine BPH, bei der ebenfalls eine vermehrte PSMA-Expression auftritt (88). Wenn sich der Tracer an die benignen Zellen bindet, kann dies zu einem erhöhten Hintergrundsignal führen, welches eine schwach anreichernde intraprostatistische Läsion mit geringer SUVmax überdecken kann. Als Goldstandard bei der Schnittbildgebung zur Primariusdetektion des PCa gilt deshalb weiterhin die MRT mit ihren morphologischen und funktionellen Sequenzen (54). In einer ersten Studie konnten Übereinstimmungsraten von 89,4% zwischen ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT und multiparametrischer MRT bei der Detektion tumorsuspekter Areale gefunden werden (102). Eiber et al. konnten in einer Studie an 53 Patienten den diagnostischen Vorteil der Kombination beider Methoden als ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/MRT zeigen (115). So war die patientenbasierte Sensitivität von 98% der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/MRT deutlich höher verglichen mit der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET und multiparametrischer MRT, die lediglich

92% bzw. 66% erreichten, darüber hinaus bietet die Methode ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/MRT eine gleichfalls sehr hohe Spezifität von 97% (115).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 40% der Patienten zur Primärdiagnostik das weitere Therapiemanagement durch Detektion von Metastasen geändert. In einer Arbeit von Sterzing et al. konnte eine Änderung des Therapiemanagements aufgrund der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT bei 26% der Patienten gezeigt werden, jedoch war die Patientenzahl mit 15 gering (100). Verglichen mit 15% geänderter Therapien nach ^{18}F -Cholin PET/CT scheint die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT einen höheren Einfluss auf das Therapiemanagement der Patienten mit PCa zu haben (116). Diese These stützt sich aber bisher nur auf Studien mit limitierten Patientenzahlen und sollte in weiteren Studien untersucht werden (93, 100, 101, 104, 117).

5.2 Limitationen der Arbeit

In dem folgenden Abschnitt sollen die Limitationen dieser Arbeit kritisch beleuchtet werden. Unser Patientenkollektiv ist mit 239 eingeschlossenen Untersuchungen an 209 Patienten relativ groß, dennoch wurden insgesamt 70 Patienten ausgeschlossen. Davon hatten 15 Patienten eine zweite bösartige Erkrankung, die wir aufgrund einer potentiell möglichen Anreicherung des ^{68}Ga -HBED-CC PSMA in Nicht-PCa-Tumorzellen ausgeschlossen haben. 55 Patienten wurden wegen fehlender Daten als „lost-to-follow-up“ gewertet und deswegen nicht in die Analyse aufgenommen.

Die Beurteilung der Traceraufnahme in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT wurde in vorliegender Studie visuell und nicht numerisch durchgeführt. Ein SUVmax „cut-off“-Wert zur Unterscheidung zwischen negativem und positivem Uptake wurde daher nicht verwendet. Grund für dieses Vorgehen war die bewusste Wahl des an unserem Institut klinisch vorherrschenden Settings zur Beurteilung der Traceraufnahme in der PET/CT, die primär visuell im Vergleich zu einer Referenzstruktur, im Fall der Studie des M. gluteus maximus, beurteilt wird. Die evaluierten Studienergebnisse sollten die Translation in die Klinik leicht gestalten. Weiter kann dieses Vorgehen mit der hohen Spezifität des Tracers ^{68}Ga -HBED-CC PSMA für das PCa argumentiert werden (97, 98, 113). Jedoch finden sich trotz der hohen Tracerspezifität in der Literatur Fälle von ^{68}Ga -HBED-CC PSMA-Uptake im Ganglion coeliacum, was zur Fehlinterpretation als paraaortale LK-Metastasen führte (118). Außerdem wird von ^{68}Ga -HBED-CC PSMA-Uptake in anderen malignen Neoplasien z.B. in Lunge, Schilddrüse, Lymphomen oder multiplem Myelom berichtet (119-122).

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die fehlende histopathologische Korrelation. Dies ist jedoch bei einem oligo- bis multimetastatischem Patientenkollektiv, wie in der vorliegenden

Studie abgebildet, mit der Unmöglichkeit der exakten Korrelation der Läsion zwischen Bilddaten und entnommenen Läsionen als relativ zu betrachten. Unser Studiendesign entspricht bezüglich dieses Punktes den Standards vergleichbarer retrospektiver Studien aus der Literatur (94, 100, 123).

Die Zeitspanne von durchschnittlich sechs Monaten zwischen initialem TNM und Restaging mittels ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT ist ebenfalls kritisch zu sehen, da nicht eindeutig differenziert werden kann, ob die Veränderungen im TNM Stadium durch die verbesserte Diagnostik durch die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT oder einen Tumorprogress zustande kam.

5.3 Ausblick auf zukünftige potentielle Entwicklungen

Die Güte der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT wurde bis dato in mehreren Arbeiten untersucht und konnte überzeugende Ergebnisse in Bezug auf Primär- und Rezidivdiagnostik als auch in der Änderung des Therapiemanagements liefern (93, 94, 100, 101, 104, 114). Jedoch ist die Beurteilung von innerprostatatischen Läsionen oder Lokalrezidiven mit diesem bildgebenden Verfahren teilweise problematisch, unter anderem bedingt durch die nicht optimale räumliche Auflösung der CT. Im Gegensatz dazu bietet die Fusionsbildgebung aus PET und MRT unter Anwendung des PCa-spezifischen Tracers ^{68}Ga -HBED-CC PSMA einen Vorteil bei der Beurteilung von Weichteilen durch einen hohen Weichteilkontrast und die Verwendung funktioneller Sequenzen in der multiparametrischen MRT. So konnte in einer ersten Studie von Eiber et al. eine signifikante diagnostische Verbesserung bei der Primäriusdetektion mittels ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/MRT erreicht werden, wobei eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität ermittelt wurde (115). Ein weiterer Vorteil der PET/MRT ist die geringere Strahlenbelastung für die Patienten. Wie groß der Zusatznutzen für Patienten in Bezug auf Primär- und Restaging sowie Therapiemanagement mittels ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/MRT ist, muss noch in weiteren Studien evaluiert werden. Es stellt sich außerdem die Frage, in welchem Verhältnis diagnostischer Gewinn und die Kosten für diese Untersuchung stehen. Trotz dieser vielversprechenden Entwicklungen des PCa-spezifischen Tracers ^{68}Ga -HBED-CC PSMA im Rahmen der PET/MRT Bildgebung bleibt allein durch die bessere Verfügbarkeit und die Kostensituation der Einsatz der PET/CT unter Verwendung dieses Tracers für die PCa-Diagnostik unbestritten.

In letzter Zeit wurden mehrere neue PSMA-Liganden entwickelt, unter anderem der Tracer [^{18}F] DCFPyL (2-(3-{1-carboxy-5-[(6-[^{18}F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid (^{18}F -DCFPyL). In einer ersten publizierten Studie scheint dieser neue Tracer eine interessante Alternative zu ^{68}Ga -HBED-CC PSMA zu sein (124). Im direkten Vergleich

wurden neben allen Läsionen, die in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT sichtbar waren, noch drei weitere mit ^{18}F -DCFPyL detektiert und dies bei höheren SUVmax-Werten (124).

Eine weitere zukünftige Entwicklung, der Beachtung geschenkt werden sollte, ist der Einsatz von PSMA-basierter Theranostik. Durch die hohe Aufnahme von PSMA-Inhibitoren der Tumoren können diese als endogene Radiotherapeutika in metastasierter Erkrankungssituation genutzt werden. So wird ^{177}Lu -PSMA-617 bereits an einigen Zentren erfolgreich als alternative Behandlung beim kastrationsresistenten PCa eingesetzt (125). Mit gutem Erfolg wird auch die PSMA-basierte „radioguided surgery“ eingesetzt. Dabei werden Weichteilmetastasen intraoperativ per Gammasonde detektiert. Rauscher et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass damit eine Sensitivität von 94% erreicht wurde und sogar 60% der Patienten einen postoperativen PSA-Nadir $\leq 0,2$ ng/ml erreichten (126). Sie schlussfolgern, dass diese Methode die intraoperative Metastasendetektion erleichtert und verbessert, sofern ein präoperatives ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT ein allenfalls geringes Weichteilrezidiv zeigt (126). Die vielversprechenden Entwicklungen der Theranostik wird das diagnostische und therapeutische Management von PCa-Patienten sicherlich auch zukünftig wegweisend in Richtung personalisierter Medizin beeinflussen.

6 Zusammenfassung

Das PCa ist die häufigste Krebserkrankung von Männern in der westlichen Welt und wird vermutlich aufgrund des demografischen Wandels in seiner Inzidenz zukünftig weiter ansteigen(2, 5). Entsprechend wichtig ist es, diesen Tumor in der Primär- und, Rezidivdiagnostik sowie in der metastasierten Situation valide zu diagnostizieren und - im Idealfall, im Sinne personalisierter Konzepte - zu therapieren. Gegenüber morphologischen Bildgebungsverfahren verspricht die hybride Bildgebung der PET/CT mit ihrer Kombination aus morphologischer und metabolischer Information für die Diagnostik und das Therapiemanagement des PCa deutliche Vorteile zu bringen. Insbesondere unter Anwendung des innovativen tumorspezifischen Tracers ^{68}Ga -HBED-CC PSMA.

Zielstellung dieser Arbeit war es, zu evaluieren, in welchem Ausmaß die Fusionsbildgebung mit der PCa-spezifischen ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Einfluss auf das Therapiemanagement des PCa hat. Außerdem sollte vergleichend erhoben werden, welchen Einfluss die metabolische Information der PET versus der morphologischen Information der CT auf die Diagnostik des PCa hat.

Insgesamt wurden 239 ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT Untersuchungen an 209 Patienten zur Analyse in die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Hierbei wurden Detektionsraten der morphologischen CT im Vergleich zur metabolischen Information der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT, klinische Einflussgrößen auf einen malignitätssuspekten Befund in der PET/CT, sowie Anzahl und Art der Änderungen im Therapiemanagement der PCa-Patienten evaluiert.

Die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT hatte einen Einfluss auf das Therapiemanagement der PCa-Patienten bei 57,7%. Von diesen führte bei 42,8% die alleinige metabolische Information und bei 57,2% der Konsens aus metabolischer und morphologischer Bildgebung zur Änderung des Therapiemanagements. In 58,7% der Fälle wurde das Bestrahlungsmanagement verändert und 40% der Patienten erhielten im Anschluss an die ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT eine medikamentöse Therapie. In einer kleinen Subgruppe zum primären Tumorstaging wurde das initiale Therapiemanagement bei 40% der Patienten aufgrund der Detektion von Metastasen in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT geändert. Bei 85,8% der Untersuchungen wurde mindestens eine Tumorkläsion in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT detektiert. Für die Detektionsraten wurde auch eine Abhängigkeit von den PSA-Werten evaluiert. Für PSA-Werte $\leq 0,5$ ng/ml, $\leq 2,0$ ng/ml bzw. $> 2,0$ ng/ml lagen diese bei 56,5%, 73% bzw. 92,5%. Gerade bei Patienten mit

niedrigen PSA-Werten zeigt der Tracer ^{68}Ga -HBED-CC PSMA im Vergleich zu Tracern auf Cholinbasis höhere Detektionsraten von PCa-Läsionen. Daraus ergeben sich Vorteile in Bezug auf eine zielgerichtete Detektion von Frührezidiven und deren Behandlung. Neben der Höhe des PSA-Werts hatte auch der initiale GSC einen Einfluss auf einen malignitätssuspekten Befund in der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT.

Durch ihren Einfluss auf das Therapiemanagement bei PCa-Patienten kann der gezielte Einsatz der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT in der Diagnostik einen personalisierten Therapieansatz für die Patienten fördern. Hierbei ist die überlegene Detektionsrate dieses bildgebenden Verfahrens vor allem in der Rezidivsituation mit geringen PSA-Werten gegenüber von Tracern vor Einführung des ^{68}Ga -HBED-CC PSMA hervorzuheben. Durch den Einsatz von ^{68}Ga -HBED-CC PSMA in der PET/MRT scheint eine weitere vielversprechende Entwicklung in der PCa-Diagnostik erreichbar.

7 Literaturverzeichnis

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10-29. doi: 10.3322/caac.20138
3. (Hrsg.) RK-IHudGdeKiDeV. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin 2013.
4. (Hrsg.) RK-I. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. 2010.
5. Beske F BE, Katalinic A, Krauss C, Pritzkeleit R. Gesundheitsversorgung 2050- Prognose für Deutschland und Schleswig-Holstein. Kiel 2007.
6. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91(9):789-794.
7. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97(8):1894-1903. doi: 10.1002/cncr.11262
8. SEER. 2011.
9. Ross R, Bernstein L, Judd H, Hanisch R, Pike M, Henderson B. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst* 1986;76(1):45-48.
10. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, Henderson BE. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992;339(8798):887-889.
11. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD007091. doi: 10.1002/14651858.CD007091
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0. Published 2016.18.09.2018.
13. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P. Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol* 1999;9(2):83-93. doi: 10.1006/scbi.1998.0086
14. Collins GN, Martin PJ, Wynn-Davies A, Brooman PJ, O'Reilly PH. The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total prostate specific antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ratio in clinical practice. *J Urol* 1997;157(5):1744-1747.
15. Di Silverio F, Sciarra A, D'Eramo G, Casale P, Loreto A, Seccareccia F. Relationship among age, prostate-specific antigen, and prostate volume in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and in different groups of men with and without benign and malignant prostate diseases. *Prostate* 1998;36(1):1-7.
16. Antenor JA, Han M, Roehl KA, Nadler RB, Catalona WJ. Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J Urol* 2004;172(1):90-93. doi: 10.1097/01.ju.0000132133.10470.bb
17. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(11):917-929.
18. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-1290.
19. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003;16(2):95-101.
20. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994;152(5 Pt 1):1506-1509.

21. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ, Radiology ESoU. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746-757. doi: 10.1007/s00330-011-2377-y
22. Baur AD, Maxeiner A, Franiel T, Kilic E, Huppertz A, Schwenke C, Hamm B, Durmus T. Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for the detection of prostate cancer by the results of targeted biopsy of the prostate. *Invest Radiol* 2014;49(6):411-420. doi: 10.1097/RLI.0000000000000030
23. Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, Touijer K, Sciarra A, Bastian PJ, Stief C, Hricak H, Graser A. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(4):801-814. doi: 10.1016/j.eururo.2009.01.027
24. Vargas HA, Hötter AM, Goldman DA, Moskowitz CS, Gondo T, Matsumoto K, Ehdaie B, Woo S, Fine SW, Reuter VE, Sala E, Hricak H. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol* 2016;26(6):1606-1612. doi: 10.1007/s00330-015-4015-6
25. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol* 2006;50(6):1163-1174; discussion 1175. doi: 10.1016/j.eururo.2006.06.025
26. Zhang ZX, Yang J, Zhang CZ, Li KA, Quan QM, Wang XF, Wang H, Zhang GX. The value of magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2014;21(5):578-589. doi: 10.1016/j.acra.2014.01.004
27. Silva RC, Sasse AD, Matheus WE, Ferreira U. Magnetic resonance image in the diagnosis and evaluation of extra-prostatic extension and involvement of seminal vesicles of prostate cancer: a systematic review of literature and meta-analysis. *Int Braz J Urol* 2013;39(2):155-166.
28. Ren J, Huan Y, Li F, Wang H, Ge Y, Chang Y, Yin H, Sun L. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for diagnosis of urinary bladder invasion in patients with prostate carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(2):351-356. doi: 10.1002/jmri.21727
29. Torricelli P, Barberini A, Cinquantini F, Sighinolfi M, Cesinaro AM. 3-T MRI with phased-array coil in local staging of prostatic cancer. *Acad Radiol* 2008;15(9):1118-1125. doi: 10.1016/j.acra.2008.04.010
30. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Schwartz LH, Eberhardt SC, Chen HN, Scardino PT. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3):743-748. doi: 10.2214/AJR.04.1682
31. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63(4):387-395. doi: 10.1016/j.crad.2007.05.022
32. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, Ortega C, Gabriele P, Regge D. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009;19(3):761-769. doi: 10.1007/s00330-008-1174-8
33. Schieda N, Al-Dandan O, Shabana W, Flood TA, Malone SC. Is primary tumor detectable in prostatic carcinoma at routine contrast-enhanced CT? *Clin Imaging* 2015. doi: 10.1016/j.clinimag.2015.01.008
34. Giovanella L, Castellani M, Suriano S, Ruberto T, Ceriani L, Tagliabue L, Lucignani G. Multi-field-of-view SPECT is superior to whole-body scanning for assessing metastatic bone disease in patients with prostate cancer. *Tumori* 2011;97(5):629-633. doi: 10.1700/989.10723
35. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2122-2127.

36. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43(11):1503-1513. doi: 10.1007/s00256-014-1903-9
37. Jadvar H. Is There Use for FDG-PET in Prostate Cancer? *Semin Nucl Med* 2016;46(6):502-506. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.004
38. Brogsitter C, Zöphel K, Kotzerke J. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40 Suppl 1:S18-27. doi: 10.1007/s00259-013-2358-2
39. Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, Schiavina R, Santi I, Nanni C, Allegri V, Montini GC, Ambrosini V, Boschi S, Martorana G, Marzola MC, Fanti S. Is there a role for ¹¹C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(1):55-63. doi: 10.1007/s00259-010-1604-0
40. Ramírez de Molina A, Rodríguez-González A, Gutiérrez R, Martínez-Piñeiro L, Sánchez J, Bonilla F, Rosell R, Lacal J. Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;296(3):580-583.
41. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology* 1996;198(3):795-805. doi: 10.1148/radiology.198.3.8628874
42. Vali R, Loidl W, Pirich C, Langesteger W, Beheshti M. Imaging of prostate cancer with PET/CT using (18)F-Fluorocholine. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015;5(2):96-108.
43. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, Galati F, Buonocore V, Catalano C, Gentile V, Laghi A, Passariello R. Prostate cancer: 1HMRS-DCEMR at 3T versus [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *Eur J Radiol* 2012;81(4):700-708. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.095
44. Poulsen MH, Bouchelouche K, Høilund-Carlsen PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI, Marcussen N, Svolgaard N, Vach W, Geertsen U, Walter S. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int* 2012;110(11):1666-1671. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11150.x
45. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2014.
46. Chondrogiannis S, Marzola MC, Ferretti A, Grassetto G, Maffione AM, Rampin L, Fanti S, Giammarile F, Rubello D. Is the detection rate of 18F-choline PET/CT influenced by androgen-deprivation therapy? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(7):1293-1300. doi: 10.1007/s00259-014-2720-z
47. Cimitan M, Evangelista L, Hodolič M, Mariani G, Baseric T, Bodanza V, Saladini G, Volterrani D, Cervino AR, Gregianin M, Puccini G, Guidoccio F, Fettich J, Borsatti E. Gleason score at diagnosis predicts the rate of detection of 18F-choline PET/CT performed when biochemical evidence indicates recurrence of prostate cancer: experience with 1,000 patients. *J Nucl Med* 2015;56(2):209-215. doi: 10.2967/jnumed.114.141887
48. Marzola MC, Chondrogiannis S, Ferretti A, Grassetto G, Rampin L, Massaro A, Castellucci P, Picchio M, Al-Nahhas A, Colletti PM, Marcolongo A, Rubello D. Role of 18F-choline PET/CT in biochemically relapsed prostate cancer after radical prostatectomy: correlation with trigger PSA, PSA velocity, PSA doubling time, and metastatic distribution. *Clin Nucl Med* 2013;38(1):e26-32. doi: 10.1097/RLU.0b013e318266cc38
49. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, Mancini M. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical

- treatment for prostate cancer. *Radiol Med* 2008;113(6):895-904. doi: 10.1007/s11547-008-0263-8
50. Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, Montorsi F, Reske SN, Thalmann GN. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(1):51-60. doi: 10.1016/j.eururo.2010.09.004
51. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N, Urology EAO. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467-479. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.002
52. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Holland-Letz T, Hadaschik BA, Giesel FL, Debus J, Haberkorn U. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):11-20. doi: 10.1007/s00259-013-2525-5
53. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, Hruby G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, Hickey A, Fanti S, Tarlinton L, Emmett L. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med* 2015;56(8):1185-1190. doi: 10.2967/jnumed.115.160382
54. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N, Urology EAO. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124-137. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046
55. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175(5):1605-1612. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00957-2
56. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54(6):1270-1286. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.033
57. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010;183(2):433-440. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.046
58. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM, Panel APCCGU. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177(6):2106-2131. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.003
59. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5(2):101-106. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01384-1
60. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23(32):8165-8169. doi: 10.1200/JCO.2005.03.3134
61. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(1):126-131. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2180
62. Villers A, Pommier P, Bataillard A, Fervers B, Bachaud JM, Berger N, Bertrand AF, Bouvier R, Brune D, Daver A, Fontaine E, Haillot O, Lagrange JL, Molinie V, Muratet JP, Pabot du Chatelard P, Peneau M, Prapotnich D, Ravery V, Richaud P, Rossi D, Soulie M, FNCLCC, AFU. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with nonmetastatic prostate cancer (2001). *Br J Cancer* 2003;89 Suppl 1:S50-58. doi: 10.1038/sj.bjc.6601084
63. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Spångberg A, Andrén O, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE.

- Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370(10):932-942. doi: 10.1056/NEJMoa1311593
64. Hugosson J, Stranne J, Carlsson SV. Radical retropubic prostatectomy: a review of outcomes and side-effects. *Acta Oncol* 2011;50 Suppl 1:92-97. doi: 10.3109/0284186X.2010.535848
65. Nuttall M, van der Meulen J, Phillips N, Sharpin C, Gillatt D, McIntosh G, Emberton M. A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2145-2152.
66. Barocas DA, Mitchell R, Chang SS, Cookson MS. Impact of surgeon and hospital volume on outcomes of radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2010;28(3):243-250. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.03.001
67. Michl U, Graefen M, Noldus J, Eggert T, Huland H. [Functional results of various surgical techniques for radical prostatectomy]. *Urologe A* 2003;42(9):1196-1202. doi: 10.1007/s00120-003-0431-3
68. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):25-33.
69. Nam RK, Cheung P, Herschorn S, Saskin R, Su J, Klotz LH, Chang M, Kulkarni GS, Lee Y, Kodama RT, Narod SA. Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2014;15(2):223-231. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70606-5
70. Vora SA, Wong WW, Schild SE, Ezzell GA, Andrews PE, Ferrigni RG, Swanson SK. Outcome and toxicity for patients treated with intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *J Urol* 2013;190(2):521-526. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.012
71. Morton GC, Hoskin PJ. Brachytherapy: current status and future strategies -- can high dose rate replace low dose rate and external beam radiotherapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(8):474-482. doi: 10.1016/j.clon.2013.04.009
72. Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, Hunt M, Cohen G, Zhang Z, Zaider M. Comparison of tumor control and toxicity outcomes of high-dose intensity-modulated radiotherapy and brachytherapy for patients with favorable risk prostate cancer. *Urology* 2011;77(4):986-990. doi: 10.1016/j.urology.2010.07.539
73. Lubeck DP, Grossfeld GD, Carroll PR. The effect of androgen deprivation therapy on health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):94-100.
74. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, Sternberg CN, Studer UE. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *Eur Urol* 2009;55(1):62-75. doi: 10.1016/j.eururo.2008.10.008
75. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, Abbruzzese JL. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 2006;106(7):1624-1633. doi: 10.1002/cncr.21778
76. Ye L, Kynaston HG, Jiang WG. Bone metastasis in prostate cancer: molecular and cellular mechanisms (Review). *Int J Mol Med* 2007;20(1):103-111.
77. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M, Group ZAPCS. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879-882.
78. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1564-1571. doi: 10.1200/JCO.2008.19.2146
79. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment

- of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-822. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6
80. Gartrell BA, Coleman RE, Fizazi K, Miller K, Saad F, Sternberg CN, Galsky MD. Toxicities following treatment with bisphosphonates and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand inhibitors in patients with advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):278-286. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.015
81. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland Ø, Sartor O, Investigators A. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-223. doi: 10.1056/NEJMoa1213755
82. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004;91(3):528-539. doi: 10.1002/jcb.10661
83. Chang SS. Overview of prostate-specific membrane antigen. *Rev Urol* 2004;6 Suppl 10:S13-18.
84. Carter RE, Feldman AR, Coyle JT. Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(2):749-753.
85. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer* 1998;82(11):2256-2261.
86. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology* 1998;52(4):637-640.
87. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res* 2009;15(2):167-172. doi: 10.1007/s12253-008-9104-2
88. Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995;1(1):18-28.
89. Wright GL, Grob BM, Haley C, Grossman K, Newhall K, Petrylak D, Troyer J, Konchuba A, Schellhammer PF, Moriarty R. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology* 1996;48(2):326-334.
90. Perner S, Hofer MD, Kim R, Shah RB, Li H, Möller P, Hautmann RE, Gschwend JE, Kuefer R, Rubin MA. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol* 2007;38(5):696-701. doi: 10.1016/j.humpath.2006.11.012
91. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, Haberkorn U, Eisenhut M. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconj Chem* 2012;23(4):688-697. doi: 10.1021/bc200279b
92. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Haufe S, Haberkorn U, Zechmann CM. PET imaging with a [^{68}Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(4):486-495. doi: 10.1007/s00259-012-2298-2
93. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, Eisenhut M, Boxler S, Hadaschik BA, Kratochwil C, Weichert W, Kopka K, Debus J, Haberkorn U. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (^{68}Ga)-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(2):197-209. doi: 10.1007/s00259-014-2949-6
94. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, Graner FP, Kübler H, Haberkorn U, Eisenhut M, Wester HJ, Gschwend JE, Schwaiger M. Evaluation of Hybrid ^{68}Ga -

- PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56(5):668-674. doi: 10.2967/jnumed.115.154153
95. Budäus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, Graefen M, Steuber T, Rosenbaum C. Initial Experience of (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2016;69(3):393-396. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.010
96. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, Wester HJ, Heck M, Kübler H, Beer AJ, Schwaiger M, Eiber M. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2015. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.025
97. Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, Graner FP, Haller B, Weirich G, Doherty A, Gschwend JE, Schwaiger M, Eiber M. Value of 68Ga-PSMA HBED-CC PET for the assessment of lymph node metastases in prostate cancer patients with biochemical recurrence: comparison with histopathology after salvage lymphadenectomy. *J Nucl Med* 2016. doi: 10.2967/jnumed.116.173492
98. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, Strauss A, Meller J, Ritter CO, Lotz J, Schildhaus HU, Trojan L, Sahlmann CO. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by 68Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. *Prostate* 2015;75(16):1934-1940. doi: 10.1002/pros.23091
99. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, Nguyen Q, Ho B, Emmett L. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int* 2016;117(5):732-739. doi: 10.1111/bju.13397
100. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K, Afshar-Oromieh A, Debus J, Haberkorn U, Giesel FL. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(1):34-41. doi: 10.1007/s00259-015-3188-1
101. Dewes S, Schiller K, Sauter K, Eiber M, Maurer T, Schwaiger M, Gschwend JE, Combs SE, Habl G. Integration of (68)Ga-PSMA-PET imaging in planning of primary definitive radiotherapy in prostate cancer: a retrospective study. *Radiat Oncol* 2016;11(1):73. doi: 10.1186/s13014-016-0646-2
102. Giesel FL, Sterzing F, Schlemmer HP, Holland-Letz T, Mier W, Rius M, Afshar-Oromieh A, Kopka K, Debus J, Haberkorn U, Kratochwil C. Intra-individual comparison of (68)Ga-PSMA-11-PET/CT and multi-parametric MR for imaging of primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016. doi: 10.1007/s00259-016-3346-0
103. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2017.
104. Shakespeare TP. Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists. *Radiat Oncol* 2015;10:233. doi: 10.1186/s13014-015-0548-8
105. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):104-111. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.069
106. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, Hadaschik BA, Kopp-Schneider A, Röthke M. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(5):887-897. doi: 10.1007/s00259-013-2660-z
107. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, Tamaki N, Schwaiger M, Maurer T, Eiber M. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(12):2114-2121. doi: 10.1007/s00259-016-3435-0

108. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM. [68Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18F-FECH. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(6):1085-1086. doi: 10.1007/s00259-012-2069-0
109. Meredith G, Wong D, Yaxley J, Coughlin G, Thompson L, Kua B, Gianduzzo T. The use of (68) Ga-PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU Int* 2016;118 Suppl 3:49-55. doi: 10.1111/bju.13616
110. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Vöö S, Mottaghy FM, Behrendt FF. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(3):397-403. doi: 10.1007/s00259-015-3240-1
111. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, Bektic J, Horninger W, Lukas P, Decristoforo C, Castellucci P, Fanti S, Virgolini IJ. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(8):1284-1294. doi: 10.1007/s00259-015-3078-6
112. Milecki P, Antczak A, Martenka P, Kwias Z. What is the possible role of PSA doubling time (PSADT) and PSA velocity (PSAV) in the decision-making process to initiate salvage radiotherapy following radical prostatectomy in patients with prostate cancer? *Cent European J Urol* 2011;64(2):67-70. doi: 10.5173/cej.2011.02.art3
113. Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, Thierfelder KM, Zach C, Stief C, Bartenstein P, Kirchner T, Gildehaus FJ, Gratzke C, Faber C. 68Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57(11):1720-1725. doi: 10.2967/jnumed.116.172627
114. Sachpekidis C, Kopka K, Eder M, Hadaschik BA, Freitag MT, Pan L, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. 68Ga-PSMA-11 Dynamic PET/CT Imaging in Primary Prostate Cancer. *Clin Nucl Med* 2016;41(11):e473-e479. doi: 10.1097/RLU.0000000000001349
115. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, Beer AJ, Wester HJ, Gschwend J, Schwaiger M, Maurer T. Simultaneous (68)Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.053
116. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, Nader M, Gruy B, Janetschek G, Langsteger W. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010;254(3):925-933. doi: 10.1148/radiol.09090413
117. Bluemel C, Linke F, Herrmann K, Simunovic I, Eiber M, Kestler C, Buck AK, Schirbel A, Bley TA, Wester HJ, Vergho D, Becker A. Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on salvage radiotherapy planning in patients with prostate cancer and persisting PSA values or biochemical relapse after prostatectomy. *EJNMMI Res* 2016;6(1):78. doi: 10.1186/s13550-016-0233-4
118. Krohn T, Verburg FA, Pufe T, Neuhuber W, Vogg A, Heinzel A, Mottaghy FM, Behrendt FF. [(68)Ga]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(2):210-214. doi: 10.1007/s00259-014-2915-3
119. Pyka T, Weirich G, Einspieler I, Maurer T, Theisen J, Hatzichristodoulou G, Schwamborn K, Schwaiger M, Eiber M. 68Ga-PSMA-HBED-CC PET for Differential Diagnosis of Suggestive Lung Lesions in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57(3):367-371. doi: 10.2967/jnumed.115.164442
120. Lütje S, Gomez B, Cohnen J, Umutlu L, Gotthardt M, Poeppel TD, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme S. Imaging of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med* 2017;42(1):20-25. doi: 10.1097/RLU.0000000000001454

121. Kanthan GL, Coyle L, Kneebone A, Schembri GP, Hsiao E. Follicular Lymphoma Showing Avid Uptake on 68Ga PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41(6):500-501. doi: 10.1097/RLU.0000000000001169
122. Sasikumar A, Joy A, Pillai MR, Nanabala R, Thomas B. 68Ga-PSMA PET/CT Imaging in Multiple Myeloma. *Clin Nucl Med* 2017;42(2):e126-e127. doi: 10.1097/RLU.0000000000001479
123. Ruf J, Heuck F, Schiefer J, Denecke T, Elgeti F, Pascher A, Pavel M, Stelter L, Kropf S, Wiedenmann B, Amthauer H. Impact of Multiphase 68Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010;91(1):101-109. doi: 10.1159/000265561
124. Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Stockter S, Fischer T, Schomäcker K, Schmidt M, Dietlein F, Zlatopolskiy BD, Krapf P, Richarz R, Neubauer S, Drzezga A, Neumaier B. Comparison of [(18)F]DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol* 2015;17(4):575-584. doi: 10.1007/s11307-015-0866-0
125. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, Baum RP, Kulkarni HR, Schmidt M, Drzezga A, Bartenstein P, Pfestroff A, Luster M, Lützen U, Marx M, Prasad V, Brenner W, Heinzel A, Mottaghy FM, Ruf J, Meyer PT, Heuschkel M, Eveslage M, Bögemann M, Fendler WP, Krause BJ. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 2017;58(1):85-90. doi: 10.2967/jnumed.116.183194
126. Rauscher I, Düwel C, Wirtz M, Schottelius M, Wester HJ, Schwamborn K, Haller B, Schwaiger M, Gschwend JE, Eiber M, Maurer T. Value of (111) In-prostate-specific membrane antigen (PSMA)-radioguided surgery for salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: correlation with histopathology and clinical follow-up. *BJU Int* 2016. doi: 10.1111/bju.13713

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maximilian Gericke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der ^{68}Ga -HBED-CC PSMA PET/CT auf Diagnostik und Therapiemanagement des Prostatakarzinoms“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Curriculum Vitae

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Publikationsliste

Gericke M, Hartmann D. Dtsch Med Wochenschr 2018;143:1182-5

Danksagung

Ich möchte meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Vera Schreiter herzlich für die langjährige gute Zusammenarbeit und Unterstützung meiner Promotion danken. Die vielen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene habe ich stets als bereichernd empfunden.

Ich danke außerdem Herrn PD Dr. med. Nils Schreiter, dessen Meinung bei schwierigen Fragen stets hilfreich war.

Mein großer Dank gilt meinen Eltern, Dres. Sylvia und Udo Bauermeister und meiner Freundin Marie, die mich immer unterstützten, mit Rat und Tat zur Seite standen und immer konstruktive Kritik äußerten.